

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)特許出願公表番号

特表平6-510322

第3部門第3区分

(43)公表日 平成6年(1994)11月17日

(51)Int.Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI
C 0 8 F 8/40	MHT	7308-4 J	
A 6 1 L 27/00		U 7252-4 C	
C 0 7 F 9/09		V 9155-4 H	
		9155-4 H	
C 0 8 F 291/00	MRB	7308-4 J	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-505028  
 (86)(22)出願日 平成4年(1992)8月28日  
 (85)翻訳文提出日 平成6年(1994)2月28日  
 (86)国際出願番号 PCT/GB92/01580  
 (87)国際公開番号 WO93/05081  
 (87)国際公開日 平成5年(1993)3月18日  
 (31)優先権主張番号 9118597, 5  
 (32)優先日 1991年8月30日  
 (33)優先権主張国 イギリス(GB)  
 (81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, SE), JP, US

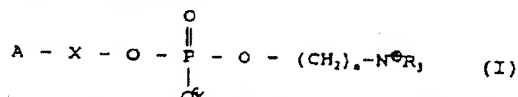
(71)出願人 バイオコンパティブルズ・リミテッド  
 イギリス国ユービー8 3ビーキュー・ア  
 クスブリッジ・キングストンレイン・ブル  
 ネルサイエンスパーク(番地なし)  
 (72)発明者 バンフオード, クレメント・ヘンリー  
 イギリス国エル89 3ビーエックス・リバ  
 プール(番地なし)・ロイヤルリバプール  
 ホスピタル・ダンカンビルディング・ファ  
 ーストフロア・ザユニバーシティオブリバ  
 プール内  
 (74)代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ポリマー処理剤

(57)【要約】

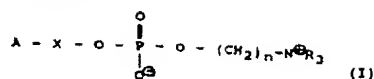
ポリマー基質に式(I)



[式中、基Rは同一又は異なりそれぞれ直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり、Xはアリール基あるいは場合により1個又はそれより多い炭素-炭素二重結合又は三重結合、エーテル結合あるいはアリール基を含むことができる直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>アルキレン基であり、アリール基は非置換であるか、又は1個あるいはそれより多いC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基により置換されていることができ、nは2-4であり、Aは反応性基である]の化合物をグラフトすることにより得られるグラフトポリマーは、コンタクトレンズ、医用デバイス及び血液-接触デバイスにおける生物適合性材料として有用である。好ましい具体例の場合Aは重合可能な基であり、グラフトポリマーは、基質上のラジカル形成基により開始される基質上での式(I)の化合物のラジカル開始重合により製造される。

廣 告 の 新 聞

1. ポリマー基質を式(1)：



〔式中、基Rは同一又は異なりそれぞれ直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル基であり、

Xはアリール基又は場合により1個又はそれより多い炭素-炭素二重又は三重結合、エーテル結合又はアリール基を含む直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>アルキレン基であり、アリール基は非置換であるか、あるいは1個又はそれより多いC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル基により置換されており、  
nは2-4であり、

Aは反応性基である]

の化合物とグラフトさせることにより得られるグラフトポリマー。

2. Xが式 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2CH_2O)-$ 、又は $-(CH_2)_b-$ 、 $Ar(CH_2)_c-$ の基であり、ここでaは1-20であり、bは1-20であり、c及びdは同一又は異なり0-5であり、Arが場合により1個又はそれより多いアルキル基によりさらに置換されていることができる2置換フェニル基である式(1)の化合物を用いてグラフトすることにより得られる被改の樹脂1に記載のポリマー。

3.  $n$ が2であり、各基Rがメチルである式(1)の化合物をグラフトすることにより得られる鎖状の範囲1又は2に巨鎖のポリマー。

4. Aがラジカル重合可能な基である式(I)の化合物及び場合によ

(O) O—, —(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, OC(O)NR<sup>3</sup>—, —(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, NR<sup>3</sup>C  
(O) NR<sup>3</sup>—, —(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, O—, —(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, SO<sub>2</sub>—又は原子価結  
合であり、qは0-12であり、R<sup>3</sup>は水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基で  
ある]

の基であることを特徴とする請求の範囲5に記載のポリマー。

7. 2 (メタクリロイルオキシ) - エチル - 2' (トリメチルアンモニウム) エチルホスフェート分子内塩をグラフトすることによって得られる請求の範囲 6 に記載のポリマー。

8. ヒドロキシアルキルアクリレート又はアルカクリレートヒドロゲル。

セルロース又はセルロース誘導体、

ポリビニルジフルオリド、

ポリプロピレン、

ポリアミド、

ポリイミド、

ポリウレタン、

ポリイミン、又は

ポリエーチルスルホン

を含む基質にグラフトすることにより得られる請求の範囲1-7のいずれか1つに記載のポリマー。

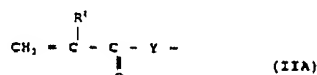
9. 基質が1個又はそれより多い下塗り層をポリマー性又は非ポリマー基質上を含むことを特徴とする請求の範囲8に記載のポリマー。

10. ポリマー基質に式 (X)

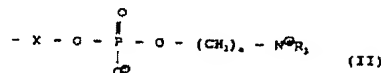
り希釈剤モノマーの、基質におけるラジカル形成反応性基により開始されるラジカル開始重合により得られる請求の範囲1、2又は3に記載のポリマー。

5. 式(1)の化合物においてAが重合可能なビニル基を含むことを特徴とする請求の範囲4に記載のポリマー。

6. 式(I)の化合物においてAが式(IIA)



〔式中R<sup>1</sup>は水素であるか、又は直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルであり、Yは—O—、—NR<sup>2</sup>—であり、ここでR<sup>2</sup>は水素又は直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルであるか、又はR<sup>2</sup>は基

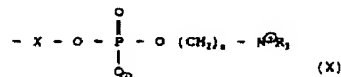


であり、ここで  $X$ 、 $R$  及び  $n$  は請求の範囲 1 で定義した通りである]  
である]

の基であるか、又は式 (IIB)



[式中Kは基- $(\text{CH}_2)$ ,  $\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-(\text{CH}_2)$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  
 $-(\text{CH}_2)$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)$ ,  $\text{NR}^1-$ ,  $-(\text{CH}_2)$ ,  $\text{N}$   
 $\text{R}^1\text{C}(\text{O})-$ ,  $-(\text{CH}_2)$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1-$ ,  $-(\text{CH}_2)$ ,  $\text{NR}^1\text{C}$



〔式中、基Rは同一又は異なりそれぞれ直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり、

Xはアリール基あるいは場合により1個又はそれより多い炭素-炭素二重結合又は三重結合、エーテル結合あるいはアリール基を含むことができる直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン基であり、アリール基は非置換であるか、又は1個あるいはそれより多いC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル基により置換されていることができ、

$n$  は  $2-4$  である]

の基をグラフトすることを含む、グラフトポリマーの製造法。

11. Aがラジカル重合可能な基である式(1)の化合物及び場合により希釈剤・モノマーの、基質におけるラジカル形成反応性基により開始されるラジカル開始重合を含む請求の範囲10に記載の方法。

12. ラジカル重合がセリウム(IV)塩により、モリブデン又はタングステンヘキサカルボニルの存在下で熱的に、又はジマンガンあるいはジレニウムデカルボニルの存在下で光化学的に開始されることを特徴とする請求の範囲11に記載の方法。

13. 重合がポリマー基質上のヒドロキシル基においてセリウム(IV)により、又はポリマー基質上のハロゲン原子においてモリブデンヘキサカルボニルあるいはジレニウムデカカルボニルにより開始されることを特徴とする請求の範囲12に記載の方法。

14. 請求の範囲1-8のいずれか1つに記載のグラフトポリマーを含む1個又はそれより多い表面を有する成形品。

15. 医用デバイス、コンタクトレンズ又は血液-接触デバイスである請求の範囲14に記載の製品。

16. (a) 表面が反応性結合基を有するポリマー基質を与えない場合、表面を活性化して反応性結合基を有するポリマー基質を与え、

(b) 反応性結合基の反応により請求の範囲1-6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物を基質にグラフトすることを含む、表面を生物適合性とする方法。

# ポリマー処理剤

本発明は新規グラフトポリマー、その製造法、それを含む表面を有する造形品、及びそれを用いた表面の生物適合化の方法に関する。

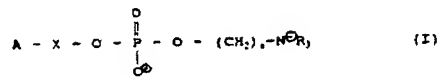
現代医学において、血液-接触デバイスの利用は今や多くの分野に共通である。心臓弁、人工血管(blood vessel protheses)及びバルーンポンプなどのデバイスが外科手術により体内に埋め込まれる。血液-接触デバイスは、例えば血液の解毒などにおいて体外でも日常的に用いられる。

多くの場合金属又はポリマー材料から構成されるデバイスは、血液と接触した時に不利な反応を起こす。この反応は例えば蛋白質沈着又は血小板(栓球)凝着及び凝集によって起こり、これらは止血栓(haemostatic plug)(血栓)の形成につながる。そのような止血反応は患者にとって重大な不利な結果を有する。

そのような不利な反応を起こさず、従って生物適合性であると考えられる新規材料の開発の努力がかなり成されてきた。しかしこれに関して有効な材料の開発の必要性はまだ続いている。

ここで我々は、既知のポリマーより生物適合性が著しく向上し、及び/又は機械的あるいは化学的性質が改良された新規系列のポリマーを開示した。特に本発明のポリマーは従来のポリマーと比較して血小板ならびに蛋白質の凝着の減少を示す。それらは又、従来のポリマーと比較した湿潤性、滑性及び帯電防止性の向上に関して望ましい性質を示す。

従って本発明は、ポリマー基質を式(I)：



[式中、基Rは同一又は異なりそれぞれ直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり、

Xはアリール基又は場合により1個又はそれより多い炭素-炭素二重又は三重結合、エーテル結合あるいはアリール基を含む直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン基であり、アリール基は非置換であるか、あるいは1個又はそれより多いC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基により置換されており、nは2-4であり、

Aは反応性基である]

の化合物とグラフトさせることにより得られるグラフトポリマーを開示する。

従って本発明のポリマーは式(I)の化合物の残基をグラフトしたポリマー基質を含む。

特定の具体例において本発明のポリマーは、ポリマー基質への式(I)の化合物のラジカル開始グラフトにより得られる。そのような場合反応は基質上のラジカル生成により開始することができ、それが式(I)の化合物の反応性基Aと反応する。別の場合、反応は式(I)の化合物の基Aのラジカルへの転位、及びその後の基質における反応性基、例えばエチレン性不飽和部分との反応により開始される。

本発明の特定の態様では、Aは

(i) 式  $-CH-CH_2-$  のエポキシ基、

(ii) 基A'C(O)O-、

[式中A'は場合により1個又はそれより多い電子吸引性基(例えばハロ、ニトロ又はシアノ)により置換されていることができる直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であるか、あるいはA'は場合により置換されていることができる芳香環系、例えばp-ニトロフェニルであるか、又は場合により置換されていることができる複素芳香環系、例えばイミダゾールである]、

(iii) 基A'O-C(O)O-、

[式中A'は場合により置換されていることができる芳香環系又は複素芳香環系、又はN-置換イミド誘導体、例えばスクシンイミドである]

(iv) 基A'S(O)<sub>2</sub>O-、

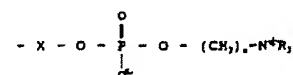
[式中A'は場合により炭素数が1-4のアルキル又はアルコキシあるいはハロゲンにより置換されていることができる炭素数が1-4の直鎖状アルキルであるか、又は場合により置換されていることができる芳香環系又は複素芳香環系である]

(v) 基A'C(O)-、

[式中A'はハロゲン原子、N-置換複素含有複素芳香環系、例えばイミダゾールである]、あるいは

(vi) 式A'-C(O)-O-C(O)-、

[式中A'は基



であり、ここでR、X及びnは前記で定義した通りであるか、あるいはA<sup>1</sup>は場合により炭素数が1-4のアルキル又はアルコキシあるいはハロゲンにより置換されていることができるアルキル基、又は場合により置換されていることができる芳香環系あるいは複素芳香環系である]の基以外の反応性基である。

本発明のさらに特定の態様では、Aは(i)エポキシ基、(ii)A<sup>1</sup>がイミダゾール基である基A<sup>1</sup>C(O)O-、又は(iii)A<sup>2</sup>がスクシンイミド又はペンタフルオロフェニル基であるA<sup>2</sup>OC(O)-以外の反応性基である。

もうひとつの特定の態様では、本発明は式(I)の化合物を表面処理ポリマーにグラフトすることにより得られるポリマーに関し、例えば反応性結合基を含む表面処理剤をポリマー化合物上にグラフトすることができる。別の場合ポリマーは、前記で表面処理する必要なく適した反応性表面基を含むことができる。ポリマー表面における適した反応性基にはアミノ、カルボキシル、イソシアネート、ハライド、ハロアルキル及びビニル基が含まれる。別の場合そのような基はヒドロキシル、シリルオキシ、イミド又はイミン基であることができる。

式(I)の化合物において、すべてのR基は同一であることが好ましいが、R基が異なる化合物も用いることができる。R基が直鎖状アルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル又はn-ブチルである化合物も好ましく、メチルが最も好ましい。

基Rがすべてメチル基であり、nが2であるのが最も好ましく、その場合式(I)の化合物はホスホリルコリン誘導体である。

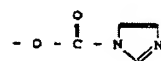
Xは式-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>b</sub>-又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>・Ar

(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>・-の基であることが好ましく、式中aは1-20、例えば1-8であり、bは1-20、例えば1-7であり、c及びdは同一又は異なり0-5であり、Arはアリール基、例えばパラ-又はメタ- (好ましくはパラ-) 2置換フェニル基であり、それは場合により1個又はそれより多いアルキル基により置換されていることができ、例えばパラ-2置換フェニル(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)である。

アリール含有基Xの特定の例は-CH<sub>2</sub>-(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CH<sub>2</sub>-、-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-、-(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CH<sub>2</sub>-及び-(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-である。

反応性基Aは非活性化ポリマーと反応できる基であることができ、あるいはポリマーを式(I)の化合物と反応し易くするためにポリマー上にグラフトされた反応性結合基と反応できる基であることができる。

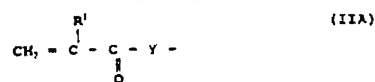
例えばAはアミノ、ヒドロキシル、基HOCH<sub>2</sub>CH(OH)- (この場合XはCH<sub>2</sub>で、式(I)の化合物がグリセロホスフェートであることが好ましい)、又はイミダゾリド基:



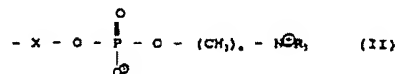
であることができる。

しかし基Aはラジカル開始重合が可能であることが好ましく、その場合ポリマー基質はラジカル形成反応性基を有するか、又は式(I)の化合物の重合を開始するラジカル形成反応性結合基をグラフトされる。これにより、持っている、又はポリマー上にグラフトされた反応性基により開始される式(I)の化合物の重合が起こる。Aがラジカル重合可能な

基の場合、これはエチレン性不飽和基であることが好ましく、ビニル含有基、例えばメタクリレート、アクリレート又はスチレン誘導基がより好ましい。式(IIA)及び(II B)の基はそのような基の特定の例を示す。式(IIA)の基が最も好ましい。式(IIA)の基は



[式中R<sup>1</sup>は水素であるか、より好ましくは直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、例えばメチルであり、Yは-O-、-NR<sup>2</sup>-であり、ここでR<sup>2</sup>は水素又は直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであるか、又はR<sup>2</sup>は基



であり、ここでX、R及びnは前記で定義した通りである]

である。式(II B)の基は:



[式中Kは基-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>・OC(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>・C(O)O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>・OC(O)O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>・NR<sup>3</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>・NR<sup>3</sup>C(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>・C(O)NR<sup>3</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>・NR<sup>3</sup>C(O)O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>・OC(O)NR<sup>3</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>・NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>・O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>・SO<sub>3</sub>-又は原子価結

合であり、qは0-12であり、R<sup>3</sup>は水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基である]

である。Kが基-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>・NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>-である場合、基R<sup>3</sup>は同一又は異なることができる。

式(II B)の基において、Kは原子価結合であることが好ましい。Kが基である場合、qは1-6であることが好ましく、1、2又は3であることがより好ましく、qは1であることが最も好ましい。Kが基-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>・NR<sup>3</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>・NR<sup>3</sup>C(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>・C(O)NR<sup>3</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>・NR<sup>3</sup>C(O)O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>・OC(O)NR<sup>3</sup>-又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>・NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>-である場合、R<sup>3</sup>は水素、メチル又はエチルであることが好ましく、水素であることが最も好ましい。

式(IIA)及び(II B)の基を含む化合物の中で、式(IIA)の基を含む化合物がより好ましい。

式(I)の化合物は2(メタクリロイルオキシ)-エチル-2'(トリメチルアンモニウム)ホスフェートエチル分子内塩(HEMA-PC)であることが最も好ましい。

ポリマー基質上で開始された式(I)の化合物の重合は、くし状構造を与え、ポリマー鎖はホスフェートエステル側鎖を有するグラフト重合された側鎖を多数有する。ホスフェートエステル側鎖の濃度は希釈剤モノマーと共重合させることにより減少させることができる。かくしてポリマー基質は式(I)の化合物の残基及び場合により希釈剤モノマーの残基を含むポリマー鎖をグラフトされる。

希釈剤モノマーはラジカル重合可能な従来のいずれの既知の種類のものであることもでき、エチレン性不飽和の種類が好ましい。1種類の希釈剤モノマー、又は別の場合1種類より多い希釈剤モノマーを用いることができる。

希釈剤モノマーの例には、好ましくはエステル部分のアルキル基中の炭素数が1-4のアルキル（アルカ）アクリレート、例えばメチル（アルカ）アクリレート；好ましくはアミンの各アルキル部分の炭素数が1-4でアルキレン鎖の炭素数が1-4のジアルキルアミノアルキル（アルカ）アクリレート、例えば2-（ジメチルアミノ）エチル（アルカ）アクリレート；好ましくはアミド部分のアルキル基の炭素数が1-4のアルキル（アルカ）アクリルアミド；好ましくはヒドロキシアルキル部分の炭素数が1-4のヒドロキシアルキル（アルカ）アクリレート、例えば2-ヒドロキシエチル（アルカ）アクリレート；又は好ましくはラクタム環の原子数が5-7のN-ビニルラクタムなどのビニルモノマー、例えばビニルピロリドン；スチレンあるいは、例えばフェニル環が炭素数が1-6、好ましくは1-4の1個又はそれより多いアルキル基により、及び／又は1個又はそれより多いハロゲン、例えばフッ素原子に置換されたスチレン誘導体、例えば（ペンタフルオロフェニル）スチレンが含まれる。

明細書を通じて（アルカ）アクリレート、（アルカ）アクリル及び（アルカ）アクリルアミドは、それぞれアクリレート又はアルカクリレート、アクリル又はアルカクリル、及びアクリルアミド又はアルカクリルアミドを意味するものとする。他に記載がなければアルカクリレート、アルカクリル及びアルカクリルアミド基はそのアルキル部分の炭素数が

1-4であることが好ましく、メタクリレート、メタクリル又はメタクリルアミド基が最も好ましい。同様に（メタ）アクリレート、（メタ）アクリル及び（メタ）アクリルアミドはそれぞれアクリレート又はメタクリレート、アクリル又はメタクリル、及びアクリルアミド又はメタクリルアミドを意味するものとする。

特に挙げることができる別の希釈剤にはアルキレン無水物、例えばマレイン酸無水物及びシアノ置換アルキレン、例えばアクリロニトリルが含まれる。

反応が基質上のヒドロキシル基にグラフトするラジカル生成により開始されない場合、他の適した希釈剤モノマーにポリヒドロキシル、例えば糖、（アルカ）アクリレート及び（アルカ）アクリルアミドでアルキル基の炭素数が1-4のもの、例えば糖アクリレート、メタクリレート、エタクリレート、アクリルアミド、メタクリルアミド及びエタクリルアミドが含まれる。適した糖にはグルコース及びソルビトールが含まれる。特に適した希釈剤モノマーにはメタクリロイルグルコース又はソルビトールメタクリレートが含まれる。

さらにポリマー鎖間の架橋を与える希釈剤モノマーを用いることができる。適した架橋性モノマーにはジオール（例えばエチレングリコール）ジアクリレート又はジアルカクリレート（例えばジメタクリレート）が含まれ、この場合ジオール、及びもしあるならアルカクリレートのアルキル基の炭素数は1-4である。特に好ましいのはエチレングリコールジメタクリレートである。

希釈剤モノマーは従来の既知の方法により得ることができる。

本発明は基質として多くの既知の種類のパリマーに適用することが

き、特に医用装置、コンタクトレンズ及び血液-接触デバイスの製造で用いられる種類のポリマー、例えば

ヒドロキシアルキルアクリレート又はアルカクリレート（例えばメタクリレート）ヒドロゲル、例えばヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）ヒドロゲル又はヒドロキシエチルメタクリレート/メタクリル酸（HEMA/MA）ヒドロゲル、

セルロース及びセルロース誘導体、例えばクプロファン（Cuprophane）、酢酸セルロース及び硝酸セルロース、

ポリビニルジフルオリド（PVDF）、

ポリアミド（例えばナイロン）、

ポリイミドに適用することができる。

本発明に従って処理することができる他のポリマーにはポリウレタン、ポリイミン及びポリエーテルスルホンが含まれる。

さらに本発明は、シリコンゴム及びステンレススチール及び又ガラスなどのポリマー及び非ポリマー基質上に置かれたポリマー性下塗り層（subbing layer）の処理に適用することができる。下塗り層として用いるのに好ましい材料にはヒドロキシ（アルカ）アクリレート、さらに好ましくはHEMA、及び官能基化ポリイミン、例えばハロゲン化ポリエチレンイミンシランが含まれる。

多くの場合式（I）の化合物は、ヒドロキシル又はハロ基などのポリマー分子上の反応性基にグラフトすることによりポリマー上にグラフトされる。例えばAがエチレン性不飽和重合可能基である式（I）の化合物は、式（I）の化合物のラジカル開始重合を用いてポリマー分子又は表面上にグラフトすることができる。この方法でグラフトするのに適し

たポリマー及び表面にはHEMA、HEMA/メタクリル酸、クプロファン、酢酸セルロース、PVDF、ポリプロピレン、ニトロセルロース、ポリアミド及びトリアルキルオキシシリルアルキルメタクリレート表面が含まれる。開始は、例えばCe（IV）塩（例えば硝酸セリウムアンモニウム）又は過硫酸塩（例えばアンモニウム又はアルカリ金属過硫酸塩）を用い、場合によりチオ硫酸塩（例えばチオ硫酸ナトリウム）、アゾビスシアノバレン酸などの種やかな還元剤と組み合わせ、あるいはモリブデン又はタングステン、好ましくはモリブデンヘキサカルボニルなどの触媒と共に加熱することにより簡便に行うことができる。別の場合開始は、好ましくは金属カルボニル、例えばジマンガニウム又はジレニウム、より好ましくはジレニウムデカカルボニルなどの触媒の存在下で化学線、好ましくはu、v、又はガンマ線を照射することにより行うことができる。

好ましいラジカル開始剤にはセリウム（IV）塩、及び金属カルボニル、特にモリブデン又はタングステンカルボニル（反応が熱により開始される場合）あるいはジレニウム又はジマンガニウムデカカルボニル（反応が光化学的に開始される場合）が含まれる。

ヒドロキシル基にグラフトされる場合、Ce（IV）塩が開始剤として好ましい。ハロゲン原子が占有している位置にグラフトされる場合、モリブデンヘキサカルボニルを用いた熱的開始が好ましい。ハロゲン原子が占有している位置を介してグラフトが行われる場合、ジレニウムデカカルボニルの存在下で光照射により開始するのも好ましい。

理論に縛られるものではないが、出願人等はそのような場合ポリマーに結合している反応性基におけるラジカル生成により重合が開始され

と思う。その後式(1)の化合物の重合が、ポリマー結合ラジカルとの反応により起こる。

H E M A又はセルロース誘導体におけるヒドロキシル基のように、予備処理を必要とせずに反応性基がポリマー基質上に存在することができる。別の場合ヒドロキシル基などの反応性基を、酸素プラズマ処理、又は例えば過酢酸などの過酸あるいはオゾンを用いた酸化などの予備処理により導入することができる。ポリプロピレンなどのようにポリマー中に反応性基、又は結合基が結合できる基がない場合、プラズマ重合を用いるか、あるいはグラフト剤に酸化することが必要である。

下塗り層を置くことにより基質を予備処理する場合、下塗り層は一般に基質の活性化のためのプラズマエッチングの後に置かれる。下塗り層はいずれの適したポリマーから形成することもでき、それに上記の又は下記の処理を行うことができる。下塗り層は例えば官能基化ポリイミン、例えばハロゲン化ポリエチレンイミン、又はより好ましくはヒドロキシルアルキルアクリレートあるいはアルカクリレート(例えばメタクリレート)、例えばH E M A、あるいはトリアルキルオキシシリルアルキル(例えばトリメトキシシリル)アクリレート又はアルカクリレート(例えばメタクリレート)、例えば3-(トリメトキシシリル)プロピルメタクリレートから形成することができる。別の場合2種類のモノマーの混合物、例えばH E M AとH E M A-PCの混合物を含む下塗り層を用いることができる。そのような混合物の使用により、例えば水などのいくつかの溶媒中における基質の下塗り層での反応を容易にすることができる。

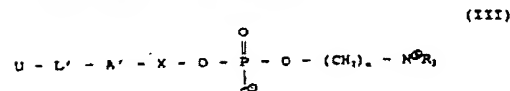
例えばトリアルキルシリルアルキルアクリレート又はアルカクリレー

トの層の後にヒドロキシルアルキルアクリレート又はアルカクリレートの層を組み合わせるなどの、1層より多い下塗り層の組み合わせを用いることができる。そのような組み合わせ、特にシリルメタクリレートとH E M Aの組み合わせの使用は、例えばシリルメタクリレートなどの1層の下塗り層の使用と比較し、生物適合性に関して有意に向上した結果を与えることができる。かくしてこれらの2層の下塗り層の組み合わせ上にセリウム開始を用いてH E M A-PCをグラフトさせるのが、シリルメタクリレート下塗り層上にグラフトさせるより優れている。これらのアクリレート又はアルカクリレートの場合、典型的にすべてのアルキル基の炭素数は1-4である。

特にポリウレタンの処理を引用して本発明を下記に記載する。しかしこれらの方法は多くの他のポリマー材料、例えばポリマー下塗り層を含む上記の材料にも適用することができる。

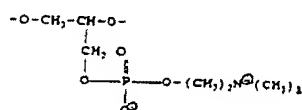
具体的な態様において、本発明のポリマーはポリウレタン鎖の-NHCO-基の窒素原子にグラフトされるグラフト基を含む。最も具体的な場合、グラフト基はすべてそのような窒素原子にグラフトされる。

具体的な態様において、本発明は式(III)



[式中X、R及びnは前記で定義した通りであり、Uはポリマー鎖、例えばポリウレタン鎖の一部であり、L'は結合基であり、A'はポリウレタンなどのポリマー上にグラフトされた基L、又はポリウレタン上にグラフト可能な基Lとの反応により得られる、前記で定義された反応性

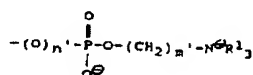
基Aの残基であり、但しUがポリウレタンの場合式(III)の基は



以外である]

の基を含むポリマー、例えばポリウレタンを提示する。

式(III)の基は、イソシアナート基と反応することができる少なくとも2個の反応性基を有し、式

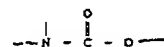


[式中n'は0又は1であり、m'は1、2、3又は4であり、Rは独立して炭素数が1-4のアルキル基である]

のリン酸エステルの形態で存在する少なくともさらに1個のヒドロキシル基の残基を有するジオール又はポリオールの残基以外であることが好ましい。

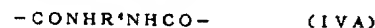
Lはポリウレタンなどのポリマー上にグラフトすることができるいずれの種類の従来の基であることもできる。基Lは、特にUがポリウレタンフラグメントである場合、1個又はそれより多いイソシアナート基を含むことができる。

Uがポリウレタン鎖の一部である場合、式(III)の基はポリウレタン基中の-NHCO-部分の窒素原子にグラフトされた基を含み、Uは基:



である。

第1の具体例の場合、L'は例えば式:



の基であることができ、ここでCONH部分は例えばポリウレタンなどのポリマーに直接結合しており、式中R'はアリール基又は直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン鎖であり、場合により1個か又はそれより多いエーテル結合、炭素-炭素二重又は三重結合あるいはアリール基を含むことができ、非置換であるか、又は1個か又はそれより多いハロゲン原子により置換されていることができる。

R'又はR'がアリール基であるか、又はそれを含む場合、アリール基はパラ又はメタ置換フェニル基であるのが好ましく、場合により1個又はそれより多いC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基によりさらに置換されていることができる。

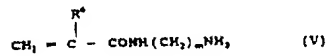
R'及びR'は同一又は異なりそれぞれ-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>、例えば非置換又は1個あるいはそれより多いハロゲン原子により置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>、又は場合によりさらに1個か又はそれより多いC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基、例えばメチル基、あるいはハロゲンにより置換されていることができる2置換m-フェニル基であることが好ましい。R'は非置換であるか、又はA'に直接結合している炭素原子上で1個か又はそれより多い窒素原子により置換されたメチレン又はエチレン基であることが好ましい。

L' が基 (IVA) 又は (IVB) である場合、A' は典型的に -NH- 又は -O- である。

第2の具体例の場合 L' はポリマー性基であることができ、その場合例えば基 L' はポリマー鎖からの -NHCO- (アミド) 又は -CO- (カルボニル) 側鎖結合により A' に結合している。そのような場合 -A'-X- は典型的に基 -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-X-, 又は結合がアミド結合の場合 -NH-X-, あるいは結合がカルボニル結合の場合 -O-X- である。

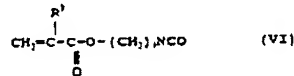
L' がポリマー性基である場合、それは例えば

(i) アミノ基を含むエチレン性不飽和化合物、例えば式 (V)



[式中 R' は C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、例えばメチルであり、m は 1-10 (例えば 3-6) であり、ここで L' - A' 結合はアミド基を介する] ;

(II) イソシアナート基を含むエチレン性不飽和化合物、例えば式 (VI)



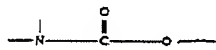
[式中 R' は水素又は C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、例えばメチルであり、1 は 1-10、例えば 1-4、例えば 1 であり、L' - A' 結合はアミド基を介する] ; 又は

(III)

の基を含むポリマー、例えばポリウレタンを提示する。

特に A' は前記で定義した式 (IIA) 又は (IIB) の基の残基であることができる。

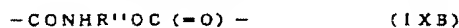
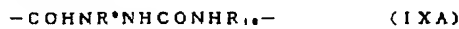
U がポリウレタン鎖の一部である場合、式 (VII) の基はポリウレタン鎖中の -NHCO- 部分の窒素原子にグラフトされた基を含む、U は :



である。

この具体例の場合、-L'- は例えばラジカル形成結合基 -L' の残基であることができる。別の場合ポリマー鎖に直接式 (I) の化合物をグラフトするような方法で重合を開始することができる。

L' は例えば式 (IX) :



[式中 R<sup>0</sup> 及び R<sup>10</sup> 又は R<sup>11</sup> はアリール基又は直鎖状もしくは分枝鎖状 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> アルキレンであり、場合により 1 個か又はそれより多いエーテル結合、炭素-炭素二重又は三重結合、あるいはアリール基を含むことができ、非置換であるか、又は 1 個かあるいはそれより多いハロゲン原子により置換されていることができる]

の基であることができる。

R<sup>0</sup>、R<sup>10</sup> 又は R<sup>11</sup> がアリール基であるか、又はそれを含む場合、ア



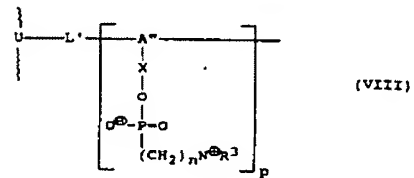
[式中 R' は水素又は C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、例えばメチルであり、k は 0-10、例えば 0-4 であり L' - A' はカルボニル基を介する]

のポリマー又はコポリマーであることができる。

式 (VI) 及び (VII) の化合物の特定の例にはそれぞれ 2-イソシアナートエチルメタクリレート及びメタクリル酸が含まれる。

ポリマー性基 L' 中のアミノ、イソシアナート又はカルボキシル基などの側鎖反応性基の濃度は、そのような基を含むエチレン性不飽和モノマー及び希釈剤エチレン性不飽和モノマーのコポリマーを用いることにより変えることができる。これに関し、上記の式 (IIA) 又は (IIB) の基を含む化合物の場合に用いる希釈剤モノマーとして挙げたものと同一の希釈剤モノマーを用いることができる。

別の、さらに好ましい態様において、本発明は式 (VIII)

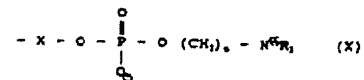


[式中 P は 2 又はそれより大、例えば最高 2 × 10<sup>4</sup>、好ましくは 10, 000-1, 000, 000 であり]

A' はエチレン性不飽和部分の残基であり、L'、X、n 及び R<sup>3</sup> は前記で定義した通りである]

リール基は場合によりさらに 1 個か又はそれより多い C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル基により置換されていることができるパラ-又はメタ-2 置換フェニル基であることが好ましい。

R<sup>0</sup>、R<sup>10</sup> 及び R<sup>11</sup> は - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub> -, 例えば非置換であるか又は 1 個かあるいはそれより多いハロゲン原子により置換された - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub> -, あるいは場合により 1 個か又はそれより多い C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル基、例えばメチル基又はハロゲン原子によりさらに置換されていることができる 2 置換 m-フェニル基が好ましい。R<sup>10</sup> 又は R<sup>11</sup> は非置換であるか、又は A' に直接結合している炭素原子上で 1 個か又はそれより多い炭素原子により置換されているメチレン又はエチレン基が好ましい。本発明はグラフトポリマーの製造法も提示し、それはポリマー基質に式 (X) :



[式中 X、n 及び R<sup>3</sup> は前記で定義した通りである]

の基をグラフトすることを含む。

本発明の方法は溶液中で、又はより好ましくはポリマー基質の表面にグラフトすることにより行うことができる。後文に記載するフィブリノゲン吸着に関する決定法に従ってフィブリノゲンにさらした場合に表面が 10 ng/cm<sup>2</sup> 以上のフィブリノゲンを吸着しないように、表面が十分な式 (X) の基でグラフトされることを保証するように方法を行うのが好ましい。

グラフト反応は、ポリマー基質へのグラフトに関して既知のいずれの

方法を用いても行うことができる。特定の態様においてグラフトは、結合基 $L'$ を用い、反応:



に従って行うことができ、ここで

- (a)  $R^*$ は基質であり $R^*$ は式(I)の化合物であるか、又は  
(b)  $R^*$ は化合物(I)の残基であり、 $R^*$ は基質である。

#### 基(IV A)を含む化合物の製造

$L'$ が基 $-CONHR^*NHCO-$ である式(III)の基を含むポリウレタンなどのグラフトポリマーは、 $L$ が基 $-CONHR^*NCO$ であるポリマー基質 $R^* - L$ を、 $R^*$ としてAがヒドロキシル又はアミノ基である式(I)の化合物と反応させることにより得ることができる。別の場合そのようなポリマーは $R^*$ としてのポリマーと、 $L$ が基 $-CONHR^*NCO$ であり $R^*$ がヒドロキシル又はアミノ基である化合物 $R^* - L$ との反応により得ることができる。

両方の場合に反応は典型的に有機媒体中、例えばジメチルアセトアミドとジメチルスルホキシド又はジメチルホルムアミドの混合物中の溶液において、 $-10$ から $100^\circ\text{C}$ 、例えば $0-50^\circ\text{C}$ の温度で行われ、反応は触媒、例えば第3アミン(例えばトリエチルアミン)又はオクタン酸などの有機金属化合物の存在下で行うことができる。

$R^*$ がポリウレタンなどのポリマーの場合、 $R^* - L$ はポリマーと式(XI)



[式中 $R^*$ は前記で定義した通りである]

のジイソシアナートとの反応により得ることができる。

きる。反応は触媒、例えばトリエチルアミンなどの第3アミン又はオクタン酸などの有機金属触媒の存在下で行うことができる。

$R^* - R^* - NCO$ はAがヒドロキシル又はアミノである式(I)の化合物と式(XII)



の化合物の反応により得ることができる。

反応はアセトニトリルなどの非-プロトン性溶媒中で行うことができ、典型的に過剰のジイソシアナート(XI)を用いて行われる。

#### 基(IX A)を含む化合物の製造

$L'$ が基 $-CONHR^*NHCONHR^{**} -$ である式(VII)の基を含むポリウレタンなどのグラフトポリマーは、酸化還元開始剤の存在下で $L$ が $-CONHR^*NHCONHR^{**}OH$ であるポリマー基質 $R^* - L$ と、式(II A)又は(II B)の基などの重合可能な基を含む化合物 $R^*$ との反応により得ることができる。反応はラジカル開始による、重合可能な基を含む式(I)の化合物のその場重合により起こる。反応は水性環境中で、及び酸化還元開始剤としてセリウム(IV)の存在下で行うのが好ましい。

ポリマー $R^* - CONHR^*NHCONHR^{**}OH$ は、 $R^* - CONHR^*NCO$ に関連して上記に製造法を記載したポリマー、式 $R^* - CONHR^*NCO$ と化合物 $H_2NR^{**}OH$ の反応により得ることができる。反応は室温、例えば $10-30^\circ\text{C}$ で、ジクロロメタン又はアセトニトリルなどの有機溶媒中で、あるいは $H_2N - R^{**} - OH$ がエタノールアミンであるようないくつかの場合は溶媒の不在下で行うことができる。

#### 基(IX B)を含む化合物の製造

反応は $R^* - L$ と $R^*$ の反応の場合と類似の条件を用いて行うことができる。

$R^*$ が式(I)の化合物の残基である場合、 $R^* - L$ は例えばジメチルホルムアミドなどの有機媒体中、 $15-30^\circ\text{C}$ の温度における式(XI)のジイソシアナートとの反応により得ることができる。

#### 基(IV B)を含む化合物の製造

$L'$ が式 $-CONHR^* -$ の基である式(III)の基を含むポリウレタンなどのグラフトポリマーは、 $L$ が $CONHR^* - Z$ であり、Zが例えば塩素などのハロゲンあるいはp-トルエンスルホニル(トシル)又はメタンスルホニル(メシル)などの置換の容易な基であるポリマー基質 $R^* - L$ を、Aがヒドロキシル又はアミノである式(I)の化合物 $R^*$ と反応させることにより得ることができる。

Aがヒドロキシルである式(I)の化合物との反応は、例えば1-8-クラウン-6の存在下における水酸化カリウム又はカリウム-18-クラウン-6との反応によりヒドロキシドをアルコキシドに変換することにより行うことができる。Aがアミノである式(I)の化合物との反応は、好ましくは触媒量のヨウ化カリウムの存在下で過剰のアミンを用いて行うことができる。

別の場合、 $L'$ が式 $-CONHR^* -$ の基である式(III)の基を含むポリウレタンなどのグラフトポリマーは、ポリマー基質 $R^*$ を、 $L$ が $-R^*NCO$ であり、 $R^*$ が式(I)の化合物の残基である化合物 $R^* - L$ と反応させることにより得ることができる。この反応は有機媒体中、例えばジメチルアセトアミドとジメチルスルホキシド又はジメチルホルムアミドの混合物中の溶液において、 $0-50^\circ\text{C}$ の温度で行うことがで

$L'$ が式 $-CONHR^{**}OC(=O) -$ の基である式(VII)の基を含むポリウレタンなどのグラフトポリマーは、 $L$ が $-CONHR^{**}OC(=O)R^{**}$ であり、ここで $R^{**}$ が炭素-炭素二重結合含有基であるポリマー基質 $R^* - L$ を、ラジカル開始剤の存在下で式(II A)又は(II B)の基などの重合可能な基を含む式(I)の化合物である $R^*$ と反応させることにより得ることができる。この反応は重合可能な基を含む式(I)の化合物のその場重合を用いて行われる。基 $R^{**}$ は末端炭素-炭素二重結合、例えば



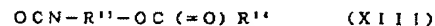
[式中 $R^{**}$ は $C_1-C_4$ アルキル、例えばメチル、又は別の場合 $R^{**}$ は水素である]

を含むのが好ましい。

特に2-ヒドロキシエチルメタクリレートとのコポリマーを用いることができる。

反応はアゾビスイソブチロニトリル(AIBN)などの開始剤の存在下で、 $15-70^\circ\text{C}$ 、例えば $60^\circ\text{C}$ で行うことができる。コポリマーは典型的に有機溶媒、例えばメタノール中に溶解し、ポリマー基質の表面で反応させる。

化合物 $R^* - CONHR^{**}OC(=O)R^{**}$ は、ポリマーと式(XIII)



[式中 $R^{**}$ 及び $R^{**}$ は前記で定義した通りである]

の化合物の反応により得ることができる。



この反応は例えば例えばヘキサンなどの有機溶媒中の式 (X I I) の化合物を溶液を用い、ポリマーの表面で行うことができる。温度は例えば 15-30℃であることができる。

#### 基 (I X C) 又は (I X D) を含む化合物の製造

L' が -CONHR<sup>13</sup> 又は -CONHCOR<sup>13</sup> である式 (V I I I) の基を含むポリウレタンなどのグラフトポリマーは、L が -CONHR<sup>13</sup> H a I 又は -CONHCOR<sup>13</sup> H a I であり、ここで H a I は塩素などのハロゲンであるポリマー基質 R<sup>4</sup>-L' を、ラジカル開始剤の存在下で式 (I I A) 又は (I I B) の基などの重合可能な基を含む式 (I) の化合物と反応させることにより得ることができる。この反応は重合可能な基を含む式 (I) の化合物のその場重合を用いて行われる。

反応は通常有機溶媒、例えば Bamford et al., Bul. Soc. Chim. Belg. (1990), Vol 99, 919-930 に記載の通り、メタノールと酢酸エチル又は DMF との混合物中のモノマーの溶液を用い、基質の表面で行われる。反応は典型的に、ジレンウム又はジマンガנדカカルボニルなどのラジカル開始剤の存在下で光化学的に行われる。開始剤としてジレンウムデカルボニルが用いられる場合、約 365 nm の波長の照射線が典型的に用いられ、ジマンガנדカカルボニルが用いられる場合は約 436 nm の波長の照射線が典型的に用いられる。別の場合反応は熱により、例えばモリブデン又はタングステンカルボニルなどの金属カルボニルの存在下で、及び 40-120℃、例えば約 60℃の温度で行うことができる。

ポリマー R<sup>4</sup>-CONHR<sup>13</sup> H a I は、化合物 R<sup>4</sup>-CONR<sup>8</sup>-Z の場合に上記に記載した通りに得ることができる。そのような化合物の中

で、R<sup>13</sup> H a I が CH a I<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub> H a I<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub> H a I 又は CH<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> H a I である化合物の使用が好ましい。

ポリマー R<sup>4</sup>-CONHCOR<sup>13</sup> H a I はポリウレタンと式 (X I V)



[式中 R<sup>13</sup> 及び H a I は前記で定義した通りである]

の化合物の反応により得ることができる。そのような化合物の中で R<sup>13</sup> H a I が CH a I<sub>3</sub>、CHH a I<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub> H a I 又は CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> H a I である化合物の使用が好ましい。

反応は有機溶媒、例えばヘキサン中の式 (X I V) の化合物の溶液を用い、-10から50℃の温度で基質の表面で行うことができる。

#### L' がポリマー性である化合物の製造

##### a. 式 (I) の化合物としてのグリコール誘導体との反応

L' がアミド (-NHCO-) 結合により A' に結合したポリマー性基であり、A' が -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)- である式 (I I I) の基を含むポリウレタンなどのグラフトポリマーは、L がアミノ基を含むコポリマーであるポリマー基質 R<sup>4</sup>-L を、A が -CH<sub>2</sub>OHCH(OH)- 基であり (X は好ましくは -CH<sub>2</sub>- である) R<sup>8</sup> としての式 (I) の化合物と、シアノゲンハライドなどのカップリング剤の存在下で反応させることにより得ることができる。典型的に L は式 (V) の化合物のポリマー又はコポリマーである。

反応は一般にカップリング剤としてシアノトリアルキルアンモニウムハライド塩、例えばシアノトリエチルアンモニウムハライドの存在下で、アセトンと水の混合物などの溶媒中の式 (I) の化合物の塩基性溶液を

用い、ポリマー基質の表面で行われる。典型的に式 (I) の化合物を最初にシアノゲンプロミドと-50℃から+10℃の温度で反応させ、その後-10から50℃、例えば10-30℃の温度でポリマー基質表面と接触させる。

##### b. 式 (I) の化合物としてのアミノ又はアルコールとの反応

L' がアミド (-NHCO-) 結合により A' に結合したポリマー性基であり、A' が -NH- 又は -O- である式 (I I I) の基を含むポリウレタンなどのグラフトポリマーは、L がイソシアナート基を含むポリマー又はコポリマー、例えば式 (V I) の化合物のポリマー又はコポリマーであるポリウレタン R<sup>4</sup>-L を、A がアミノ又はヒドロキシル基である R<sup>8</sup> としての式 (I) の化合物と反応させることにより得ることができる。反応はヘキサンなどの有機溶媒中の式 (I) の化合物の溶液を用い、典型的に-10から50℃の温度にてポリマー基質の表面で行うことができる。

##### c. 式 (I) の化合物としてのイミダゾリドとの反応

L' がカルボニル結合により A' に結合したポリマー性基であり、A' が -O- である、(すなわち A' -L' がカルボキシル結合により結合している) 式 (I I I) の基を含むポリウレタンなどのグラフトポリマーは、L がアミノ基を含むポリマー又はコポリマー、例えば式 (V) の化合物のポリマー又はコポリマーであるポリマー基質 R<sup>4</sup>-L を、A がイミダゾリド基である R<sup>8</sup> としての式 (I) の化合物と反応させることにより得ることができる。反応はアセトニトリルなどの有機溶媒中で、室温、例えば10-30℃にて行うことができる。

L 自身がポリマー性であるポリウレタンなどのポリマー基質 R<sup>4</sup>-L

は、アミノ、イソシアナート又はカルボキシル基を含むモノマー、例えば式 (V)、(V I) 又は (V I I) の化合物、及び場合により希釈剤コモノマーと、L が -CONHR<sup>13</sup>、-CONHCOR<sup>13</sup> H a I であり、ここで R<sup>13</sup>、R<sup>13</sup> 及び H a I は前記で定義した通りであるポリウレタンなどのポリマー R<sup>4</sup>-L を光化学的に開始して反応させることにより得ることができる。反応はアミノ、イソシアナート又はカルボキシル基を含む化合物の、ポリマー上におけるその場重合を用いて行われる。用いられる条件は、式 (I I A) 又は (I I B) の基などの重合可能な基を含む式 (I) の化合物に反応に関連して上記に記載した条件である。

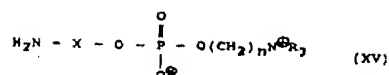
ポリウレタンなどのグラフトポリマーは、ポリウレタンなどの酸化ポリマーを、例えば式 (I) の基を含む式 (I) の化合物のコポリマーと反応させることによって得ることができる。反応はラジカル開始剤としてのセリウム (I V) の存在下の水性条件下で行うことができる。

ポリウレタンなどの酸化ポリマーは、単に空気にからすことにより得ることができる。それによりポリマー表面上にいくらかの過酸基を形成することができる。別の場合酸化は故意に、例えば水溶液などの酸化された媒体中、あるいは空气中で紫外線に暴露することにより光化学的に、あるいは例えばポリマーの溶液などの酸化された水性媒体中で、アゾビスシアノバレリアン酸などのラジカル源の存在下で加熱することにより熱的に得ることができる。

本発明のポリマーを得るために用いられる式 (I) の化合物は、後文に記載する方法を用いて製造することができる。

#### A が NH<sub>2</sub> である式 (I) の化合物の製造

A がアミノ基である式 (I) の化合物、すなわち式 (X V)

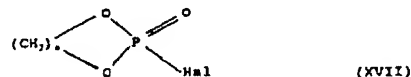


の化合物は、式 (XVI)



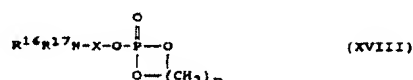
[式中  $\text{R}^{1*}$  は保護基であり、 $\text{R}^{1'}$  は保護基又は水素であるか、あるいは  $\text{R}^{1*}$  及び  $\text{R}^{1'}$  が一緒になって保護基を形成するか、あるいは  $\text{NR}^{1*}\text{R}^{1'}$  が  $\text{NH}_3^+\text{A}n^-$  であり、 $\text{A}n^-$  が対イオンである]

の保護化合物を式 (XVII)



[式中  $n$  は前記で定義した通りであり、 $\text{Hal}$  はハロゲン、好ましくは塩素である]

の化合物と反応させ、式 (XVIII)



[式中  $\text{R}^{1*}$ 、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{X}$  及び  $n$  は前記で定義した通りである]

の化合物を得、式 (XVIII) の化合物を  $\text{R}$  が前記で定義した通りである  $\text{NR}_3$  と反応させ、すべての保護基を除去して式 (XVI) の化合物を与えることにより、得ることができる。

この方法はこれらの化合物の製造に関する他の方法と共に WO-A-92/07858 (その記載事項は引用することにより本明細書の内容

となる) にさらに詳細に記載されている。

この方法の特定の詳細は以下の通りである：

式 (XVIII) の  $\text{N}$ -保護アルコールの式 (XVIII) の化合物へのカップリングは、無水条件下の塩基の存在下で行うことができる。反応は典型的に  $-5$  から  $50^\circ\text{C}$  (好ましくは  $10-30^\circ\text{C}$ 、例えば  $25^\circ\text{C}$ ) にて乾燥有機溶媒、例えばアセトニトリル又は  $\text{N}$ 、 $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド中で、及び有機塩基、例えばトリエチルアミン又はピリジンなどの第3アミンあるいは無機塩基、例えば炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩の存在下で行われる。

開環反応は、例えばトリメチルアミンなどの第3アミンを用い、 $20-100^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $40-80^\circ\text{C}$ 、例えば  $70^\circ\text{C}$  の温度にて、密封耐圧容器中で3-72時間 (例えば18時間) 行うことができる。

脱保護は、開環反応の後、又はある場合にはその前に別の段階として行うことができる。それを開環反応と同時にすることもできる。

保護基は、それらが式 (XVIII) の化合物と反応しないように選ばれる。特定の保護基の例として：

アミド ( $\text{NR}^{1*}$  及び/又は  $\text{NR}^{1'}$  がアミド基である)、例えば  $\text{N}$ -フタルイミド；

カルバメート ( $\text{NR}^{1*}$  及び/又は  $\text{NR}^{1'}$  がカルバメート基である)、例えば9-フルオレニルメトキシカルボニルアミン又は  $\text{t}$ - $\text{e}$ - $\text{r}$ - $\text{t}$ -ブチルオキシカルボニルアミン；

ヒンダード第2アミン ( $\text{R}^{1*}$  がヒンダード基、例えばトリフェニルメチルであり  $\text{R}^{1'}$  が  $\text{H}$  である)；又は

塩 ( $\text{NR}^{1*}\text{R}^{1'}$  が  $\text{NH}_3^+\text{A}n^-$  基である) を挙げることができる。適

した対イオン  $\text{A}n^-$  は、酢酸又は  $\text{p}$ -トルエンスルホン酸などの有機酸又はハロゲン化水素、例えば塩化水素などの無機酸のアニオンである。

式 (XVI) の  $\text{N}$ -保護アミノアルコールは、商業的に入手可能であるか、又は既知の方法で製造できる式 (XIX) のプロモアルコールあるいは式 (XX) のアミノアルコールから製造することができる：



ある場合には、例えば  $\text{N}$ -(2-ヒドロキシエチル) フタルイミドなどのように保護アミノアルコール自身を商業的に得ることができる。

保護基がアミドである場合、保護アミノアルコールは式 (XIX) のプロモアルコール又は式 (XX) のアミノアルコールから既知の方法により製造することができる。例えば保護基がフタルイミドの場合、保護アミノアルコールはアルカリ金属フタルイミド、例えばカリウムフタルイミドとの反応により得ることができる。典型的にフタルイミドとの反応は、 $\text{N}$ 、 $\text{N}$ -ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で、 $70-110^\circ\text{C}$  の温度、例えば  $90^\circ\text{C}$  にて行われる。式 (XVIII) のリン化合物へのカップリング及び開環の後、塩基性条件下で脱保護を行う (例えばヒドラジン水溶液中で)。これにより式 (XVI) の最終生成物を得られ、それを例えばシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製することができる。

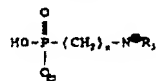
保護基がカルバメートである場合、保護はアミノアルコールを例えばクロロホルメート又は酸無水物と反応させてカルバメートを得ることにより得られる。反応は一般に有機溶媒中で、 $10-50^\circ\text{C}$  の温度にて塩基の存在下で行われる。例えば9-フルオレニルメトキシクロロホルメ

ートはアミンと反応して9-フルオレニルメトキシカルボニルアミン誘導体を与え、ジ- $\text{t}$ - $\text{e}$ - $\text{r}$ - $\text{t}$ -ブチルジカーボネートはアミンと反応して  $\text{t}$ - $\text{e}$ - $\text{r}$ - $\text{t}$ -ブチルオキシカルボニルアミン誘導体を与える。例えばエタノールアミンは、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中の無水条件下、ピリジンなどの適した塩基の存在下、及び例えば  $-10^\circ\text{C}$  から  $50^\circ\text{C}$ 、例えば  $10^\circ\text{C}$  で9-フルオレニルメトキシクロロホルメートと反応して  $\text{N}$ -9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノエタノールを与える。エタノールアミンは、例えば1、4-ジオキサラン水溶液などの水性条件下、例えば水酸化ナトリウムなどの適した塩基の存在下、及び例えば  $-10^\circ\text{C}$  から  $50^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $0^\circ\text{C}$  などの適した温度でジ- $\text{t}$ - $\text{e}$ - $\text{r}$ - $\text{t}$ -ブチルジカーボネートと反応して  $\text{N}$ - $\text{t}$ - $\text{e}$ - $\text{r}$ - $\text{t}$ -ブチルオキシカルボニルアミノエタノールを与える。

カルバメート保護基は、カップリング反応の後に既知の方法により除去することができる。例えば  $\text{N}$ -9-フルオレニルメトキシカルボニルアミン保護基はアセトニトリルなどの適した溶媒中で塩基性条件下で除去することができる。アミンの脱保護に適した塩基にはアンモニア、ジエチルアミンなどのシアルキルアミン、トリメチルアミンなどのトリアルキルアミン、環状アミン及び特に環状第2アミン、例えばモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、及びシアザ2環塩基、例えば1、5-シアザビシロ (4, 3, 0)-5-ノネン (DBN) 及び1、8-シアザビシロ (5, 4, 0)-7-ウンデセン (DBU) が含まれる。脱保護条件は、開環の前、又はそれと同時に脱保護が行われるように選ばれることができる。 $\text{t}$ - $\text{e}$ - $\text{r}$ - $\text{t}$ -ブチルオキシカルボニルアミン保護基は、例えば三フッ化酢酸又は塩酸などの適した酸を用いて除去することができ

カップリングの後、これらのアミン塩は適した塩基性条件下で例えば

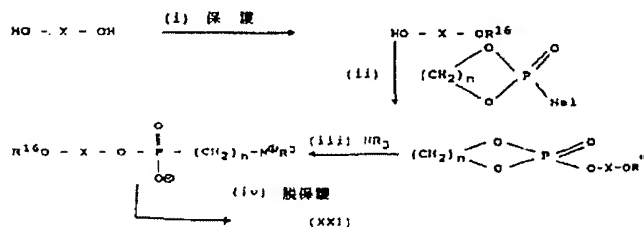
別の場合、 $-X-$ が非置換であるか又はアルキル基（場合により1個又はそれより多いエーテル性酸素原子を含む）により置換された基 $-C_6H_4CH_2-$ である式（XXI）の化合物は、式（XXIA）：



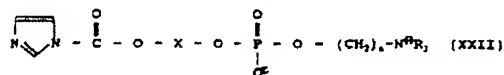
Aがイミダゾリドである式(I)の化合物の製造

$$\text{HO} - \text{X} - \text{O} - \text{P} \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array} \cdot (\text{CH}_2)_n - \text{N}^{\oplus} \text{R}_1 \quad (\text{XXI})$$

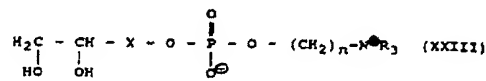
反应式 A



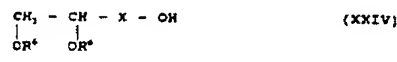
Aがイミダゾリド基である式(1)の化合物、すなわち式(XXII)



Aが式 $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ の基を示す式(I)の化合物、すなわち式 $(\text{XXIII})$



の化合物は、保護トリオール、(XXIV)：



式(IIA)又は(IIB)の重合可能な基を含む式(I)の化合物は、2-(メタクリロキシエチル)-2'-(トリメチルアンモニウム)エチルホスフェート分子内塩及び1-[4-(4'-ビニルベンジルオ

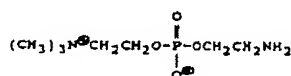
ポリウレタンのような熱可塑性ポリマーが得られる場合、それは例え

ポリウレタンに関連して上記に示した優先権は、他の種類のポリマー

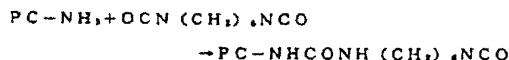
ジイソシアナートを用いたポリウレタンへのホスホリルコリンエタノール

## ルアミンのカップリング

Durrani et al., (1986) Biomateri als, 7, 121の方法によりホスホリルコリンエタノールアミン (PC-NH<sub>2</sub>) を合成した。別の場合それはWO-A-92/07858 に記載の通りに得ることができる。PC-NH<sub>2</sub>は以下の構造を有する。

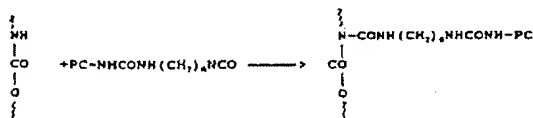


PC-NH<sub>2</sub>を反応：



に従い、ホルムアミド中で過剰のヘキサメチレンジイソシアナートと反応させた（室温で24時間）。

得られた生成物を乾燥エーテルを用いて沈澱させ、エーテルで十分に洗浄した。それを、ジメチルアセトアミド及びジメチルスルホキシドの混合物中の溶液においてポリウレタン（商業的に入手可能なポリマー、Biomer）にカップリングさせた（60℃で4時間、その後25℃で3日間）。得られたポリマーを水中に沈澱させ、強く洗浄した。最終生成物は反応：



のアミノモノマーの混合物（1.5g）の溶液（m=3；20%w/w アミノモノマー）、ならびに酢酸エチル（5ml）に溶解したジレンウムカルボニル（0.08g）を加えた。反応混合物を真空下で脱ガスした後、容器を密封した。

スチレン及び式（VA）のアミノモノマーのイソシアナート化ポリウレタン上への共重合を、室温で1時間、光化学的に行い（λ=365nm）、その後反応容器をゆっくり回転させながらランプ（60W）下でグラフトを48時間続けた。ポリウレタンをメタノール、及びその後蒸留水で注意深く洗浄して未反応モノマー及び非グラフトコポリマーを除去し、乾燥した。

反応においてグラフト形成が示される。トリエチルアミンをアセトン及び水の溶液（60%アセトン、40%水）中のシアノゲンブロミドと混合し、その後グリセロホスホリルコリンを加えて-15℃で15分間放置した。その後、-NH<sub>2</sub>基を含むように修飾されたポリウレタン（固体ポリマー）を加え、反応を室温で終夜続けた。生成物を水で強く洗浄し、乾燥した。得られたポリマーのリン含有率は0.05%であることが見いだされた。

シアノゲンブロミドを用いたカップリングは以下の反応式に従って進行すると思われる：

に従って製造される種類の構造を含むと思われる。

得られた生成物のリン含有率は0.59%であった。

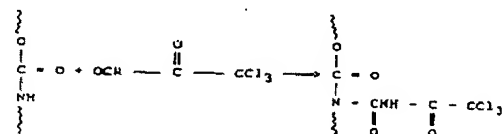
## 実施例2

## シアノゲンブロミドを用いたポリウレタンへのグリセロホスホリルコリンのカップリング

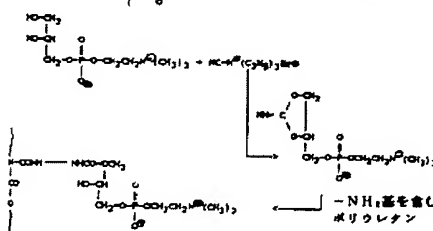
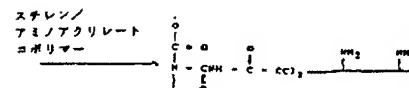
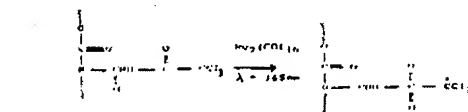
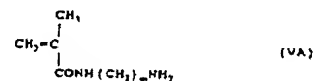
塩化カドミウムを含まないグリセロホスホリルコリンは、商業的に入手した。

-NH<sub>2</sub>基を含む修飾ポリウレタンは、最初にトリクロロアセチルイソシアナートを商業的に入手可能なポリウレタンBiomerと反応させることにより得た。Biomerシートをヘキサン中に2時間浸漬し、その後トリクロロアセチルイソシアナートのヘキサン溶液（1g及び150mlのヘキサン）中に3時間入れた。この時点の後、シートをヘキサンで注意深く洗浄し、真空乾燥した。

反応は以下の通りに示される：



トリクロロイソシアナート化-Biomerのシートを反応容器に入れ、メタノール（25ml）に溶解したスチレン及び式（VA）



## 実施例3-8

商業的に入手可能なポリウレタンTeco flex及び式（IV）（n=3又は6）のアミノアクリレートと2-ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）又はヒドロキシプロピルアクリルアミド（HPA）の混合物を用いる以外は実施例2の方法を繰り返した。詳細を下表に示す：

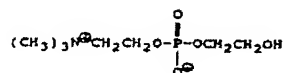
実施例	n	(IV)と共にグラフ トされたコモノマー	コポリマー混合物中の (IV)の% (w/w)
3	6	HPA	14.2
4	3	HPA	9.8
5	6	HEMA	4.9
6	6	HEMA	8.5
7	3	HEMA	3.5
8	6	HEMA	2.4

実施例3及び5の生成物に関してリン含有率を測定し、それぞれ0.06%及び0.08%であることが見いだされた。

#### 実施例9

ジイソシアナートを用いたポリウレタンへのホスホリルコリンエチレングリコールのカップリング

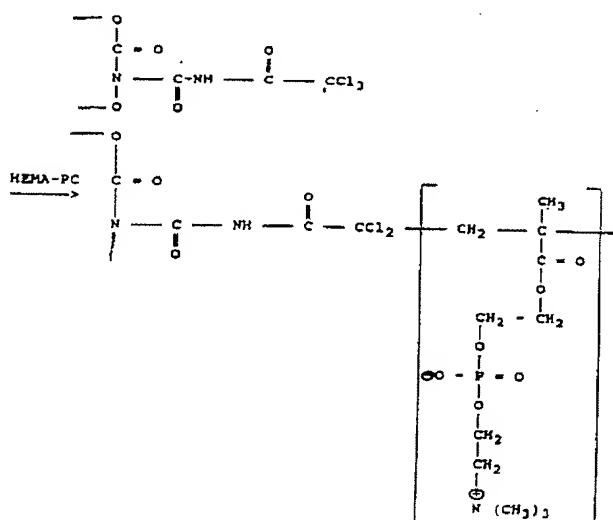
エチレングリコールホスホリルコリン (EPC) は A. A. Durani et al., Biomaterials (1986) 7, 121 により記載の通りに合成した。別の場合これは上記の通りに得ることができる。



EPC (7.5 g, 0.033 モル) をホルムアミド (10 ml) に

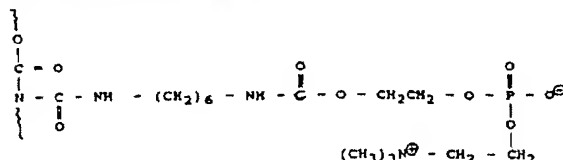
ポリウレタンシートの両面上のホスフェートエステルは、Acid Molybdage Spray Reagent Kit (Sigma) により検出した。この試験はポリウレタンのグラフトシートの上で顕著な陽性であった。

得られた生成物はXPS分析によりリン含有率が0.63%であることが示された。反応は以下の通りに略示される：



溶解し、その後ヘキサメチレンジイソシアナート (22.2 g, 0.123 モル) を加えた。反応を室温で1.5時間行い、その後DMAC溶液 (70 ml) 中の商業的に入手可能なポリウレタン Tecoflex (11 g) を加えた。反応を40℃で24時間続け、反応混合物全体を水中に沈降させた。ポリマーを濾過し、非常に注意深く洗浄し、真空乾燥した。

得られたポリマーのリン含有率は0.22%であることが見いだされ、以下の種類の構造を含むと思われる。



#### 実施例10

ポリウレタンへの2-ヒドロキシエチルメタクリレートホスホリルコリンの光化学的カップリング

商業的に入手可能なポリウレタン Pellethane を、実施例2に記載の方法を用い、トリクロロアセチルイソシアナートとの反応により官能基化した。

その後官能基化ポリウレタンを、実施例2に記載の方法を用い、ジレニウムデカカルボニルの存在下で2-(メタクリロイルオキシ)-エチル-2'-(トリメチルアンモニウム)エチルホスフェート分子内塩 (HEMA-PC) (以下の参照実施例を用いて製造) (1.5 g) と光化学的に反応させた。

#### 実施例11

ヒト血液を用いた血小板凝着試験

実施例1-8及び10に従って製造されたポリマーのフィルムをヒト血小板-濃縮-血液中に室温で4時間浸漬した。その後それをリン酸塩緩衝食塩水で強く洗浄し、染色し、写真撮影した。結果を、ホスホリルコリン基を付加する処理をしなかった同等のポリウレタンポリマーの写真と比較した。

実施例に従って処理したフィルムの写真は、対応する未処理のフィルムと比較してそれに凝着した血小板が有意に少ないことを示し、血液適合性の向上を示した。

#### 実施例12

ヒト血液を用いた血小板凝着試験

3人の健康な成人のボランティアからダブルシリジ法を用いて血液を集めた。血液の最初の5 ml は捨てた。血液はプラスチック管中のクエン酸三ナトリウム (3.2 g/l) 中に、1体積のクエン酸塩に対して9体積の割合で集めた。試料は用いるまで室温でリボンブレンダー上に保った。未処理ポリウレタン (Pellethane) 及び実施例10に従って処理したポリウレタンのシートから片 (22 mm<sup>2</sup>) を切断した。これらを Universal Containers (UC's) 中に入れた。その後クエン酸塩添加血全体 (3 ml) を各管に加えた。試料をリボンブレンダー上で室温にて30分間インキュベートした。

インキュベートの後、試料を Universal Containers から取り出し、リン酸塩緩衝食塩水 (PBS) で洗浄し、その後抽出剤 (2 ml) 中に入れた。抽出剤及び試料をその後10分間混合した。

抽出剤中に存在するATPの量を、LKB ATP検定キット及びLKB 1251ルミノメーターを用い、製造者の指示に従って算出した。

試料に附着した血小板の数は、既知の数の血小板を用いた標準曲線から算出した。標準曲線のために、クエン酸塩添加静脈試料を150-200×gにて室温で15分間遠心することにより、血小板凝集血漿(PRP)を調製した。各ドナーに関してPRPの希釈液を調製した。

各希釈液中の血小板の数をコールターカウンターを用いて算出した。その後既知の数の血小板に伴うATPの量を算出した。その後これらの標準曲線を用いて表面上に附着した血小板の数を算出した。

得られた結果は以下の通りである：

試料	ドナー血小板×10 <sup>6</sup>			×血小板 (×10 <sup>6</sup> )	%減少
	1	2	3		
未処理ポリウレタン	7.28	8.44	5.19	6.97	0
PC-含有ポリウレタン (実施例10)	3.39	1.79	1.07	2.08	69.2

#### 実施例13

##### 走査型電子顕微鏡を用いた血小板附着の分析

未処理ポリウレタン (Pellethane) 及び実施例10に従って処理したポリウレタン (Pellethane) の試料を、実施例12に従って調製した。それらを以下の溶液のアリコート中に固定することにより走査型電子顕微鏡 (SEM) 用に調製した。

未処理ポリウレタン/水						
測定	1	2	3	4	5	6
前進	102	99.6	98.3	104	101.6	100
後退	73.6	72.3	72.0	68.6	69.3	69
						71±2

実施例10に従って処理したポリウレタン/水					
測定	1	2	3	4	x + S.D
前進	79.5	85	84	81	83±3
後退	28	27.3	25	23	26±2

未処理ポリウレタン/ホルムアミド side									
測定	1	2	3	4	5	6	7	8	9
前進	69	69	70	73	71	70	73	69	68
後退	37	36	36	31	31	30	30	32	33
									70±2

実施例10に従って処理したポリウレタン/ホルムアミド						
測定	1	2	3	4	5	6
前進	70	69	67	72	69	64
後退	26	26	25	27	27	27
						26±3

2 ml の2.5%グルタルアルデヒド

83 ml の0.15M PBS (pH 7.4)

15 ml の飽和ピクリン酸

(ピクリン酸は脂質結合蛋白質の防腐を強化する)。

脱水の前に試料をPBS中で洗浄した。その後試料を70%メタノール、及びその後無水メタノールを用いて脱水した。試料を100%アセトン中に移し、空気乾燥した。最後に試料を金でスパッター被覆した。(30 mAで3分間)。

得られた顕微鏡写真の比較により、処理ポリウレタンは表面形態が未処理ポリウレタンから非常に変化していることが示された。ポリウレタン表面への血小板附着は処理により大きく減少し、表面の大部分は血小板附着がなかった。

#### 実施例14

##### 接触角の測定

未処理ポリウレタン (Pellethane) 及び実施例10に従って処理したポリウレタン (Pellethane) の試料を水中で洗浄し、それらの後退及び前進接触角を水中ならびにホルムアミド中で測定した。結果は以下の通りであった：

##### 接触角測定

処理及び未処理試料の間で顕著な相違が観察された。特に静止接触角に前進接触角より近い後退接触角の場合に、処理試料における有意な減少が観察される。これは本発明に従ってポリウレタンを処理すると湿潤性が向上することを示す。

#### 実施例15. HEMA膜上へのHEMA PCのグラフト

##### a) HEMA膜の製造

重留HEMA (29.70 g)、エチレングリコールジメタクリレート (0.30 g) 及び過酸化ベンゾイル (0.03 g) の混合物を、重留の泡を10分間通すことにより脱ガスした。その後透明な溶液を、ある長さのシリコンゴム管 (外径2.5 mm、内径1 mm) から形成されたガスケットにより隔てられた2枚のメラミン内張りガラスシートから構成した金型に移した。充填された金型をその後炉に入れた (65-70℃で18時間)。その後金型を室温に冷却し、開け、ゲルを取り出した。ゲルを蒸留水中に入れ、水和し、未反応モノマーを除去した。24時間後に水を置換し、必要となるまでゲルを水中に保存した。

##### b) HEMA PCを用いたグラフト

上記のHEMAゲルのシート (湿潤重量約20.3 g) を、シリコンゴム管 (外径5 mm) ; グラフト溶液が膜の両側に通るようにするため。この方法はゲルを平らに保ちながらグラフト溶液の必要量を減らすために用いた。) から形成されたガスケットにより隔てられた2枚のガラスのシートから作られた反応容器に入れた。その後装置に重留をフラッシュした。

その後水 (50 ml の溶液を与える) 中のHEMA PC (6.04 g) の溶液を調製し、重留の泡を10分間通すことにより脱酸素した。

その後硝酸セリウムアンモニウム (0.27g) を加え、HEMA PC (0.204M) 及び硝酸セリウムアンモニウム ( $5 \times 10^{-4}$ M) の調った溶液 (0.204M) を得た。その後溶液を反応容器中に注ぎ、ゲル全体が浸漬されるようにした。窒素の泡が溶液中に通るように窒素の放出を調節し、装填された装置を50℃に保たれた炉に2.5時間置いた。

粘性になった溶液を装置から注ぎ出し、グラフトされたゲルを取り出した。それを水道の流水下で30分間洗浄し、その後500mlの蒸留水中で15分間静置に攪拌した。水を換え、ゲルをさらに15分間静置に攪拌した。それをさらに2回繰り返した。その後ゲルを新しい蒸留水中に終夜放置した。ゲルの表面は顕著に親水性が増し、小片を酸モリブデート試薬で試験して強い青色を得た。FTIR (ATR) は、グラフト及び非グラフト材料の間のいくつかの相違を示したが、明らかに指定できる相違はなかった。

#### 実施例16. HEMA:メタクリル酸コンタクトレンズ上へのHEMA PCのグラフト

HEMA:メタクリル酸コンタクトレンズを蒸留水 (300ml) 中に入れ、10分間静置に攪拌した。その後レンズを約5mlの新しい蒸留水と共に個別のびん中に入れた。

蒸留水 (75ml) 中のHEMA PC (4.72g) の溶液を調製し、窒素の泡を10分間通すことにより脱酸素した。その後水 (5ml) 中の硝酸セリウムアンモニウム (0.2192g) を加え、HEMA PC (0.2M) 及び硝酸セリウムアンモニウム ( $5 \times 10^{-4}$ M) のわずかに調った溶液を得た。パストゥールピペットを用いてレンズから水を

除去し、各レンズに約2mlのHEMA PC/硝酸セリウム溶液を加えた。その後びんに窒素をフラッシュし、密封し、50℃に保たれた温度調節水中に4.5時間入れた。この時点の後、グラフト溶液は粘度がわずかに上昇した。わずかに曇ったレンズを取り出し、1lの蒸留水を含むビーカー中に入れ、10分間静置に攪拌した。その後水を置換し、手順を2回繰り返した。2個のレンズを取り、酸モリブデート試薬を用いて試験した。両者共強い青色着色を与え、ホスフェートの存在を示した。酸モリブデート試薬で染色する前にレンズを断面切断すると、グラフト溶液に暴露した薄い表面層で染色が起こるのが観察された。HEMA PC/硝酸セリウムアンモニウム溶液と接触されず、新しく露出されたレンズの部分で染色は観察されなかった。

レンズを500mlのリン酸緩衝食塩水 (PBS) 中で終夜インキュベートした。最初にレンズで観察されたわずかに曇った外観は除去され、透明なレンズとなった。その後PBSを除去し、蒸留水 (700ml) と置換した。(PBSはグラフトされたホスフェート部分に錯形成したセリウム残基の除去を助けるために加えられた)。その後レンズを10分間静置に攪拌し、水をリン酸緩衝食塩水に置換した。レンズをリン酸緩衝食塩水を含む個別のびんに移した。レンズの平衡含水量を測定し、未処理レンズより約1%の増加を示すことが見いだされた。処理レンズによるリゾチームの吸着は未処理標準の場合に観察される吸着と同等であることが見いだされた。表面分析により、脱水された処理レンズの表面上に窒素及びリンが存在することが確認された。

#### 実施例17. クプロファン上へのHEMA PCのグラフト

クプロファンの試料を、水を数回変えてグリセロール可溶性を除去し

ながら蒸留水中に1時間入れた。その後試料を蒸留水 (4.5ml) 中のHEMA PC (0.885g) の溶液の中に入れた。窒素の泡を10分間通すことにより溶液を脱酸素した。その後得られた溶液を蒸留水 (0.5ml) 中の硝酸セリウムアンモニウム (0.0275g) の溶液で処理した。脱酸素をさらに5分間続けた。その後反応容器を密封し、リボンブレンダー上に置いた (室温で4.25時間)。この時点の後、溶液の粘度は顕著に上昇した。クプロファン試料を取り出し、蒸留水で強く洗浄した。その後試料を蒸留水に浸漬し、それを5、10、30、60及び90分で置換し、その後終夜放置した。

処理クプロファンは酸モリブデート試薬を用いた試験で非常に強い陽性を示し、試料中のホスフェートの存在を示した。標準試料 (すなわち未処理、同反応条件及び洗浄法でHEMA PCのみで処理、及び硝酸セリウムアンモニウムのみで処理) は陽性の試験を与えなかった。

HEMA PCグラフトクプロファンは、血小板凝着及び蛋白質吸着においてわずかな増加を示した。これはおそらく、天然のクプロファン自身が血小板などを吸着する傾向が非常に低かったためであろう。しかしラジオイムノアッセイ (C<sub>12</sub>キット、例えばAmersham International) により示される通り、グラフトクプロファンは抗体活性化において90%の減少を示した。

#### 実施例18. 酢酸セルロース上へのHEMA PCのグラフト

酢酸セルロース濾過膜 (孔径2ミクロン、100%アシル化:例えばSartorius) の片を2個のストリップに切断し (合計重量0.4103g)、200mlのポリプロピレン濾過管中に入れた。蒸留水 (28.5ml) 中のHEMA PC (2.655g) の溶液を調製し、

アルゴンの泡を溶液中に10分間通すことにより脱ガスした。その後溶液を水 (1ml) 中の硝酸セリウムアンモニウム (0.0815g) の溶液で処理し、さらに5分間脱酸素を続けた。その後溶液を2部分に分け、酢酸セルロースを含む濾過管に加えた。管に窒素をフラッシュし、密封し、リボンブレンダー上に置いて室温で5時間静置に攪拌した。その後粘性となった溶液から試料を取り出し、水中で十分に洗浄した。その後試料を蒸留水 (20ml) 中に入れ、リボンブレンダー上で攪拌した (1時間)。水を換え、方法を繰り返した。最初は1時間毎に4時間水を換えた。その後試料を蒸留水中の室温にて2日間インキュベートした。最後に試料を50℃の減圧下で乾燥した。乾燥後、グラフトされた試料の合計重量は0.4105g (0.04重量%の増加) であることが見いだされた。表面上のホスフェートの存在は酸モリブデート試薬で染色することにより示された。

処理された酢酸セルロース膜の流速 (flux rate) を蒸留水を用いて測定し、未処理材料の場合と同等であることが見いだされた (平均2.73%の流速の低下が測定された)。処理膜上へのフィブリノゲンの吸着は、未処理試料に関する観察から17%減少を示した。

#### 実施例19. ポリビニルジフルオリド (PVDF) 上へのHEMA PCのグラフト

疎水性ポリビニルジフルオリド (PVDF) 濾過膜 (孔径2ミクロン) の円形試料を切断した (直径9cm)。その後膜をPolaron Bio-Radプラズマバレルエッチング機 (plasma barrel etcher) の室内に入れ、0.2ミリバールの圧力にて10ワットの酸素プラズマを5分間当てた。親水性となったPVDF膜を重から



取り出し、HEMA PC及び硝酸セリウムアンモニウムの溶液（濃度それぞれ0.15M及び $5 \times 10^{-4}$ M）の中に入れた。溶液を10分間脱酸素し、その後容器を密封した。混合物をリボンブレンダー上で穏やかに攪拌した（室温、1時間）。その後水溶性のPVDF試料を取り出し、蒸留水で十分に洗浄した。最後に試料を蒸留水中で終夜放置し、その後空気乾燥した。酸モリブデート試薬で染色し、処理膜上にホスフェートが存在することが明らかになった。処理膜の濃度を測定し、未処理標準膜の場合に観察されるより20%の低下が示された。フィブリノゲン吸着の減少は、免疫吸着剤検定により測定して約30%であることが見いだされた。XPSを用いた表面分析は、膜の表面上に4%のリンが存在することを明らかにした。

#### 比較実施例1. ニトロセルロース上へのHEMA PCの吸着

この研究（及び実施例20）で用いるニトロセルロースは、メタノール/水スラリーからマイラー支持シート上に置かれた皮膜の形態であった。ニトロセルロースの薄片を切断し、11c支持体として用いた。水中のHEMA PCの希薄溶液を毛細管を用いて適用し、スポットを圧縮空気乾燥した。ニトロセルロース板を蒸留水中に置き、クロマトグラムを走らせた。溶媒前線が板の頂点に達したら、板を取り出し、圧縮空気乾燥し、Dragendorff試薬を噴霧してHEMA PCの位置を明らかにした。HEMA PCのRfは1であることが見いだされた。この結果はHEMA PCモノマーが水を用いて非常に容易にニトロセルロースから洗い流されることを示す。

#### 実施例20. ニトロセルロース上へのHEMA PCのグラフト

a) 硝酸セリウムアンモニウムを用いて

ヨウ素蒸気、メチレンブルー溶液、及びエオシニンエロー溶液の吸収によっても示すことができ、それらはすべて標準試料よりグラフト材料上に強く吸収された。

その後試料をオルトリン酸二ナトリウムの3%w/v溶液中に1時間浸漬し（結合したセリウムイオンの除去のため）、その後蒸留水に1時間浸漬した。試料を層流フード中で1時間、その後減圧下で終夜乾燥した。グラフトされたニトロセルロースは、未処理試料と比較してアルブミン吸着が91%減少した。

ニトロセルロースの試料をメタノール（10ml）中に溶解することによりマイラー支持体から取り出した。溶液を濾過して少量のゼラチン状材料を除去し、透明の濾液をグラフトニトロセルロースを沈殿させる量の急速に攪拌した蒸留水（200ml）に滴下し、それを濾過により回収した。回収した固体をメタノール（10ml）に再溶解し、水中（200ml）に沈殿させた。その後回収した固体を真空下で乾燥し、リンに関して分析した。微量分析により処理ニトロセルロースのリン含有率は0.16%であることが示された。

b) アゾビスシアノバレンアン酸を用いて

(i) HEMA PC（2.21g）、エチレングリコールビスメタクリレート（0.11g、4.9%w/v）及びアゾビスシアノバレンアン酸（0.01g）の溶液を、蒸留水（22ml）とメタノール（8ml；すなわち26%v/vメタノール；この溶液混合物はニトロセルロースを溶解しないことが示された）の混合物に溶解し、透明な溶液を得た（メタノールはエチレングリコールビスメタクリレートの溶解を促進するために加えた）。その後この溶液をニトロセルロース試料（10.

マイラーシート上のニトロセルロースの片（14.2203g）を、シリコンゴムのガスケットで隔てられた2枚のガラスから構築された反応容器の中に入れた。この種の容器は溶液の必要量を減少させるために用いた。

水（150ml）中のHEMA PC（13.27g）の溶液（0.3M）を、窒素の泡を15分間通過させることにより脱酸素した。その後水（1ml）中の硝酸セリウムアンモニウム（0.411g）の溶液をHEMA PC溶液に加え、わずかに濁った淡黄色の溶液を得た（0.3M HEMA PC： $5 \times 10^{-4}$ M硝酸セリウムアンモニウム）。窒素の泡をさらに5分間通した。その後溶液をニトロセルロース試料を含む容器に移し、試料を確実に完全に浸漬した。窒素の侵入を制限するために窒素を溶液上に吹いた。ニトロセルロースを室温で溶液中に3時間放置し、その間に溶液の粘度がかなり増加した。

その後容器を開け、ニトロセルロースを取り出し、蒸留水中で2時間強く洗浄し、水を定期的に変えた。（マイラー支持シートは、長期間洗浄した後も非常に湿っていることが観察された）。その後ニトロセルロースを室温にて層流フード中で2時間乾燥した。乾燥後、試料の重量は14.1167gである、すなわち減量であることがわかった（おそらくニトロセルロースから低分子量材料が浸出したことを示す）。

表面上のHEMA PCの存在は、Dragendorffの試薬及び酸モリブデート試薬を用いた陽性の試験により示された。しかし酸モリブデート試薬の場合、非グラフトニトロセルロース上に噴霧した場合も直後に青く着色するであろう。（これは試験試料を少量の非希釈試薬中に入れることにより克服することができる。）グラフト材料の存在は、

3316g）上に注意深く注ぎ、ニトロセルロースを全体的に潤滑させた。その後過剰の溶液を濾紙を用いて表面から注意深く吸い取り、ニトロセルロースを30分間空気乾燥した。ニトロセルロースシートをガラスタンクに入れ、それに窒素を30分間フラッシュし、その後密封した。その後タンクを60℃に22時間保持した。ニトロセルロースを取り出し、蒸留水に入れ、2時間浸漬した。水和はむらがあるように見えた。ニトロセルロースを蒸留水から取り出し、室温にて層流フード中で3時間乾燥した。乾燥後の試料の重量は10.3695g（0.0379gの増加）であった。試料は上記のa）で示したグラフトHEMA PCに関する試験で陽性であった。

(ii) 水（14ml）及びメタノール（6ml）中のHEMA PC（2.95g）、エチレングリコールビスメタクリレート（0.16g、5.4%w/w）、及びアゾビスシアノバレンアン酸（0.01g）の溶液を用いて上記の方法を繰り返した。（HEMA PCの濃度は0.5M）。溶液をニトロセルロース試料（12.1060g）に適用し、5分間浸漬したままとし、その後過剰の溶液を濾紙を用いて注意深く吸い取った。その後試料を層流フード中で30分間乾燥し、シリコンゴムのガスケットにより隔てられた2枚のガラス板から構築された容器の中に入れた。装置を窒素でバージし、密封し、その後60℃に16時間保持した。

ニトロセルロースを取り出し、蒸留水で十分に洗浄し、その後蒸留水中に1時間置いた。試料を25%メタノール/75%水の混合物で洗浄して未反応エチレングリコールジメタクリレートを除去し、最後に蒸留水で濡らした。試料を層流フード中で乾燥し、秤量した（12.1706

g: 0.0646gの増加)。試料はグラフトHEMA PCの存在に関する試験(すなわち酸モリブデート試薬及びDragendorff試薬)で陽性を与えた。

#### 実施例21. ポリアミド上へのHEMA PCのグラフト

これらの研究に用いたポリアミド試料は、ポリプロピレン末端キャップ及び支持リブを付けた、ナイロン6、6メッシュを含む血餅濾過スクリーンであった。

ポリアミドスクリーンは最初に蒸留水(1000ml)中のドデシル硫酸ナトリウム(1.5g)及び炭酸ナトリウム(1g)の溶液中に60℃で1時間浸漬することにより、表面の汚染を清浄化した。取り出しからスクリーンを蒸留水で強く洗浄し、その後真空中で乾燥した。

(i) 4個の予備洗浄したスクリーン(合計重量4.5103g)を、水酢酸でpH5に酸性化した市販の次亜塩素酸ナトリウムの溶液中で10分間攪拌した。その後スクリーンを取り出し、蒸留水で十分に洗浄し、その後50℃の減圧下で終夜乾燥した。スクリーンの重量は4.5243g(すなわち0.014gの増加; 0.31%)であった。その後スクリーンをコーン(cone)及び封止締め付け(sealing constriction)を付けたガラス管に入れた。

メタノール(60ml)中のHEMA PC(13.00g)の溶液を酢酸エチル(約1ml)中のモリブデンヘキサカルボニル(0.015g)の溶液で処理し、無色透明の溶液を得、それをスクリーンを含む容器に加えた。溶液を真空ライン上で $5 \times 10^{-4}$ バールにて凍結/ポンプ/解凍法により脱ガスし、反応容器を真空中で密封した。解凍後、管を80℃に約100分間保持した。この時点の後、溶液は黄色(モリブ

デンペンタカルボニルクロリド)で粘性(ホモ重合が起こったことを示す)となった。管を開け、スクリーンを取り出し、メタノール及びその後蒸留水で十分に洗浄した。残留N-クロロ官能基を破壊するために、スクリーンをヨウ化カリウムの溶液(1%)中に入れ、直後にスクリーンの表面が深茶(ヨウ素)に着色した。スクリーンをKI溶液中に5分間放置し、取り出し、チオ硫酸ナトリウムの溶液(0.1M)中に入れた。スクリーンを終夜攪拌しながら放置し、その結果茶色のヨウ素染色のほとんどが除去された。その後スクリーンを数日間、水をしばしば変えながら蒸留水中に浸漬したままにした。50℃の真空中で乾燥すると、スクリーンの重量は4.6163g(2.35%の重量増加)であることが見いだされた。スクリーンは非常に親水性であり、メッシュ表面は非常につるつるしていた。1個のスクリーンを染料吸収に関して試験した。メチレンブルーは容易にメッシュ上に吸収されたが、ポリプロピレン支持体上にはほとんど吸収されなかった。

その後、処理ポリアミドスクリーン(ポリプロピレン成分から取り出した後)をATP検定を用いて血小板吸着に関して試験した。未処理標準試料より血小板の吸着が20%減少したことが観察された。

(ii) 4個の予備洗浄したスクリーンを、水酢酸でpH4.5に酸性化した市販の次亜塩素酸ナトリウムの溶液中で5分間攪拌した。その後スクリーンを取り出し、蒸留水で十分に洗浄し、50℃の減圧下で終夜乾燥した。スクリーンの重量は4.4787gであった。

メタノール(80ml)中のHEMA PC(10.02g)の溶液を酢酸エチル(約10ml)中のモリブデンヘキサカルボニル(0.13g)の溶液で処理し、無色透明の溶液を得、それをメタノールで10

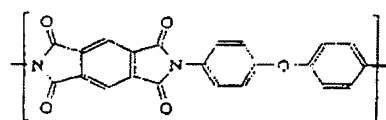
0mlに希釈した。溶液を100mlの厚壁組織培養びん中に入れ、窒素の泡を20分間通すことにより脱ガスした。容器を密封し、80℃に100分間保持した。この時点の後、溶液は黄色(モリブデンペンタカルボニルクロリド)になったが粘度の真実の増加はなかった(今回ホモ重合は起こらなかったことを示す)。管を開け、スクリーンを取り出し、メタノール及びその後蒸留水で十分に洗浄した。残留N-クロロ官能基を破壊するために、スクリーンをヨウ化カリウムの溶液(1%w/v)及びチオ硫酸ナトリウム(2%w/v)中に入れた。これによりスクリーンの表面がかすかに茶色に着色しただけであった。スクリーンをKI溶液中に5分間放置し、取り出し、チオ硫酸ナトリウムの溶液の中に入れた。スクリーンを終夜攪拌しながら放置し、その結果茶色のヨウ素染色のほとんどが除去された。その後スクリーンを数日間、水をしばしば変えながら蒸留水中に浸漬したままにした。50℃の真空中で乾燥すると、スクリーンの重量は4.4959gであることが見いだされた。スクリーンは親水性であり、メッシュ表面はつるつるしていた。1個のスクリーンを染料吸収に関して試験した。メチレンブルーはかすかではあるがメッシュ上に吸収されたが、支持体上には全く吸収されなかった。血小板吸着に関して試験すると(ATP検定)、ナイロン6、6メッシュは未処理試料と比較して59%の減少を与えた。

#### 実施例22. 予備一酸化ポリアミド上へのHEMA PCグラフト

過酢酸の溶液を水酢酸(30ml)及び30%の過酸化水素(10ml)ならびに触媒量の濃硫酸から調製した。過酸溶液を実施例21スクリーンで用いられた種類の2個のポリアミドスクリーンと共にバイレックス容器の中に入れた(合計重量2.1966g)。その後容器を254

nm及び360nm管の両方をつけたRaynot光分解機中に置き、周囲温度で6時間照射した。その後スクリーンを取り出し、蒸留水で十分に洗浄し、最後に蒸留水と共に終夜攪拌した。その後スクリーンを水中のHEMA PC(1.77g)及び硝酸セリウムアンモニウム(0.059g)の脱酸素溶液(20mlの溶液; 0.3M HEMA PC、 $5 \times 10^{-4}$ M硝酸セリウムアンモニウム)中に入れた。約4時間後にスクリーンを取り出し、その間に粘度は顕著に増加していた。スクリーンを蒸留水で十分に洗浄し、蒸留水中に2日間放置し、その後最後に減圧下で乾燥した(2.2042g; 0.0076g又は0.35%の重量増加)。メッシュはより親水性であることが見いだされ、染料の吸収を示し、表面が親水性ポリマーでグラフトされたことを示した。ATP検定を用いて血小板吸着に関して試験すると、未処理標準に対して82%の減少が観察された。

#### 実施例23. ポリイミド上へのHEMA PCのグラフト



ポリイミド繰り返し単位

ポリイミドのフィルムの試料を正方形(7x7mm)に切断し、蒸留水中のSDS(0.15%)及び炭酸ナトリウム(0.1%)の溶液中で管状処理することにより清浄化した。その後SDSを除去し、試料を蒸留水で濯いだ。その後ポリイミドを空気乾燥した。清浄化後、試料は疎水性であることが観察された。その後試料をPoisson Bio

Radプラズマバレルエッチング機の室内に入れ、100ワットの直流(forward power)を用いて0.2ミリバールにて生成された酸素プラズマに当てた。試料は各側につき10分間プラズマ放電に当てた。プラズマ処理の後、ポリイミド試料は非常に親水性であることが見いだされた。

3-(トリメトキシシリル)プロピルメタクリレート(1ml)、イソプロパノール(2ml)、水酢酸(3滴)及び蒸留水(30ml)から溶液を調製した。最初2相である混合物を室温で約10分間振り、その後均一な透明溶液が得られる。その後ポリイミド試料を加え、混合物を室温で終夜穏やかに攪拌した。その後上澄み液(いくらかの油滴を含むようになった)をデカンテーションした。試料を水(5×30ml)及びその後エタノール(2×30ml)で十分に洗浄し、空気乾燥した。試料は非常に疎水性となったことが見いだされた。

#### HEMA-PCグラフト

##### 方法a

メタクリロイル化ポリイミド試料を蒸留水(5ml)中のHEMA-PC(1.46g)の溶液に加えた。チオ硫酸ナトリウム(0.05g)を溶液に加え、その後窒素の泡を10分間通すことによりそれを脱酸素した。その後過硫酸アンモニウム(0.05g)を加え、脱酸素をさらに5分間続けた。その後反応容器を閉め、室温で終夜放置した。粘度の上昇が観察された溶液をその後デカンテーションした。グラフト試料を蒸留水中で数時間強く洗浄し、空気乾燥した。試料は非常に親水性であることが見いだされたが、酸モリブデート試薬を用いた染色は決定的でなかった。しかし処理試料の表面分析(XPS)は、リンの存在を明らかにした。

表面上にリンが存在することは表面分析(XPS)により示された。

試料は未処理試料に対してフィブリノゲン吸着において65%の減少及び血小板活性化において92%の減少を示した。これはHEMA層のみで処理した標準材料の場合のフィブリノゲン吸着における27%減少及び血小板活性化における99%減少と比較することができる。

#### 実施例2.4

##### シリコンゴム上へのHEMA-PCのグラフト

実施例2.3と同様にしてシリコンゴムフィルムの試料を正方形(7×7mm)に切断し、蒸留水中のSDS(0.15%)及び炭酸ナトリウム(0.1%)の溶液中で音波処理することにより清浄化した。その後SDSを除去し、試料を蒸留水で濯いだ。その後シリコンゴム試料を空気乾燥した。その後試料をPolaron Bio-Radプラズマバレルエッチング機の室内に入れ、100ワットの直流を用いて0.2ミリバールにて生成された酸素プラズマに当てた。試料は各側につき10分間プラズマ放電に当てた。プラズマ処理の後、シリコンゴム試料は非常に親水性であることが見いだされた。最後に試料を、3-(トリメトキシシリル)プロピルメタクリレート(1ml)、イソプロパノール(2ml)、水酢酸(3滴)及び蒸留水(30ml)から調製された溶液の中に入れた。(最初2相である混合物を室温で約10分間振り、その後均一な透明溶液が得られる)。その後混合物を室温で終夜穏やかに攪拌した。その後上澄み液(いくらかの油滴を含むようになった)をデカンテーションした。試料を水(5×30ml)及びその後エタノール(2×30ml)で十分に洗浄し、空気乾燥した。試料は非常に疎水性となったことが見いだされた。

かにした。

試料は未処理試料と比較してフィブリノゲンの吸着において28%の減少、及び血小板活性化において94%の減少を示した。

##### 方法b

メタクリロイル化ポリイミド試料をエタノール(10ml)中のHEMA(5ml)の溶液に加え、それにAIBN(0.01g)を加えた。窒素の泡を15分間通すことにより溶液を脱酸素した。反応容器を密封し、60℃の水浴中に入れた。反応容器を一定の間隔で振った。6時間後、溶液の粘度が顕著に上昇したのが観察された。粘性の上澄み液をポリイミド試料からデカンテーションし、それをエタノール(3×30ml)、メタノール(3×30ml)で洗浄し、室温でメタノール(100ml)中に終夜放置した。その後メタノール洗浄試料を取り出し、水(3×30ml)で洗浄し、最後に空気乾燥した。HEMAグラフト試料は親水性であることが観察された。

その後HEMAグラフト試料を蒸留水(4.5ml)中のHEMA-PC(0.44g)の溶液の中に入れ、窒素の泡を10分間溶液に通すことにより脱酸素した。蒸留水(0.5ml)中の硝酸セリウムアンモニウム(0.014g)の溶液を加えた。脱酸素をさらに5分間続けた。反応容器を閉め、リボンブレンダー上に置いた(室温で4時間)。得られた粘性の上澄み液を除去し、処理試料を水で十分に洗浄した(5×20ml、水を交換する毎にその前に10分間攪拌)。その後試料をリボンブレンダー上で穏やかに攪拌しながら蒸留水(20ml)中に終夜放置した。その後試料を空気乾燥した。非常に親水性のポリイミド試料は、酸モリブデート試薬を用いたリンに関する試験で決定的でなかったが、

#### HEMA-PCグラフト

##### 方法a

メタクリロイル化シリコンゴム試料を蒸留水(5ml)中のHEMA-PC(1.46g)の溶液に加えた。チオ硫酸ナトリウム(0.05g)を溶液に加え、その後窒素の泡を10分間通すことによりそれを脱酸素した。その後過硫酸アンモニウム(0.05g)を加え、脱酸素をさらに5分間続けた。その後反応容器を閉め、室温で終夜放置した。粘度の上昇が観察された溶液をその後デカンテーションした。グラフトシリコンゴム試料を蒸留水中で数時間強く洗浄し、空気乾燥した。試料は非常に親水性であることが見いだされたが、酸モリブデート試薬を用いた染色は決定的でなかった。しかし処理シリコンゴム試料の表面分析(XPS)は、リンの存在を明らかにした。試料は未処理材料と比較してフィブリノゲンの吸着において28%の減少、及び血小板活性化において76%の減少を示した。

##### 方法b

メタクリロイル化シリコンゴム試料をエタノール(10ml)中のHEMA(5ml)の溶液に加え、それにAIBN(0.01g)を加えた。窒素の泡を15分間通すことにより溶液を脱酸素した。反応容器を密封し、60℃に保った水浴中に入れた。溶液を一定の間隔で振った。6時間後、溶液の粘度が顕著に上昇したのが観察された。粘性の上澄み液をシリコンゴム試料からデカンテーションし、それをエタノール(3×30ml)、メタノール(3×30ml)で洗浄し、室温でメタノール(100ml)中に終夜放置した。その後メタノール洗浄試料を取り出し、水(3×30ml)で洗浄し、最後に空気乾燥した。HEMAグ

ラフトシリコンゴム試料は親水性であることが観察された。

その後HEMAグラフトシリコンゴム試料を蒸留水(4.5ml)中のHEMA-PC(0.44g)の溶液に入れ、窒素の泡を10分間溶液に通すことにより脱酸素した。蒸留水(0.5ml)中の硝酸セリウムアンモニウム(0.014g)の溶液を加えた。脱酸素をさらに5分間続けた。反応容器を開め、リボンブレンダー上に室温で4時間置いた。得られた粘性の上澄み液を除去し、処理試料を水で十分に洗浄した(5×20ml、水を変える毎にその前に10分間攪拌)。その後試料をリボンブレンダー上で穏やかに攪拌しながら蒸留水(20ml)中に終夜放置した。その後試料を空気乾燥した。非常に親水性のシリコンゴム試料は、酸モリブデート試薬を用いたリンに関する試験で決定的でなかったが、表面上にリンが存在することは表面分析(XPS)により示された。

試料は未処理材料に対してフィブリノゲン吸着において62%の減少及び血小板活性化において60%の減少を示した。これはHEMA層のみで処理した標準材料の場合のフィブリノゲン吸着における25%減少と比較することができる。

#### 実施例25

##### ステンレススチール上へのHEMA-PCのグラフト

実施例23と同様にしてステンレススチールフィルムの試料を正方形(6×6mm)に切断し、蒸留水中のSDS(0.15%)及び炭酸ナトリウム(0.1%)の溶液中で煮沸処理することにより精浄化した。その後SDSを除去し、試料を蒸留水で濯いだ。その後ステンレススチール試料を空気乾燥した。その後試料をPolaron Bio-Ra

較してフィブリノゲンの吸着において57%の減少、及び血小板活性化において83%の減少を示した。

#### 方法b

メタクリロイル化ステンレススチール試料をエタノール(10ml)中のHEMA(5ml)の溶液に加え、それにAIBN(0.01g)を加えた。窒素の泡を15分間通すことにより溶液を脱酸素した。反応容器を封止し、60℃に保った水浴中に入れた。溶液を一定の間隔で振った。6時間後、溶液の粘度が顯著に上昇したのが観察された。粘性の上澄み液をステンレススチール試料からデカンテーションし、それをエタノール(3×30ml)、メタノール(3×30ml)で洗浄し、室温でメタノール(100ml)中に終夜放置した。その後メタノール洗浄試料を取り出し、水(3×30ml)で洗浄し、最後に空気乾燥した。HEMAグラフトステンレススチール試料は親水性であることが観察された。

その後HEMAグラフトステンレススチール試料を蒸留水(4.5ml)中のHEMA-PC(0.44g)の溶液に入れ、窒素の泡を10分間溶液に通すことにより脱酸素した。蒸留水(0.5ml)中の硝酸セリウムアンモニウム(0.014g)の溶液を加えた。脱酸素をさらに5分間続けた。反応容器を開め、リボンブレンダー上に室温で4時間置いた。得られた粘性の上澄み液を除去し、処理試料を水で十分に洗浄した(5×20ml、水を変える毎にその前に10分間攪拌)。その後試料をリボンブレンダー上で穏やかに攪拌しながら蒸留水(20ml)中に終夜放置した。その後試料を空気乾燥した。非常に親水性のステンレススチール試料は、酸モリブデート試薬を用いたリンに関する試験で

dプラズマバレルエッチング機の室内に入れ、100ワットの直流を用いて0.2ミリバールにて生成された酸素プラズマに当てた。試料は各側につき10分間プラズマ放電に当てた。プラズマ処理の後、ステンレススチール試料は非常に親水性であることが見いだされた。

3-(トリメトキシシリル)プロピルメタクリレート(1ml)、イソプロパノール(2ml)、水酢酸(3滴)及び蒸留水(30ml)から溶液を調製した。最初2相である混合物を室温で約10分間攪拌し、その後均一な透明溶液が得られた。その後ステンレススチール試料を加え、混合物を室温で終夜穏やかに攪拌した。その後上澄み液(いくらかの油滴を含むようになった)をデカンテーションした。試料を水(5×30ml)及びその後エタノール(2×30ml)で十分に洗浄し、空気乾燥した。試料は非常に親水性となったことが見いだされた。

#### HEMA-PCグラフト

##### 方法a

メタクリロイル化ステンレススチール試料を蒸留水(5ml)中のHEMA-PC(1.46g)の溶液に加えた。チオ硫酸ナトリウム(0.05g)を溶液に加え、その後窒素の泡を10分間通すことによりそれを脱酸素した。その後過硫酸アンモニウム(0.05g)を加え、脱酸素をさらに5分間続けた。その後反応容器を開め、室温で終夜放置した。粘度の上昇が観察された溶液をその後デカンテーションした。グラフトステンレススチール試料を蒸留水中で数時間強く洗浄し、空気乾燥した。試料は非常に親水性であることが見いだされたが、酸モリブデート試薬を用いた染色は決定的でなかった。しかし処理シリコンゴム試料の表面分析(XPS)は、リンの存在を明らかにした。試料は未処理材料と比

決定的でなかったが、表面上にリンが存在することは表面分析(XPS)により示された。

試料は未処理材料に対してフィブリノゲン吸着において68%の減少及び血小板活性化において58%の減少を示した。これはHEMA層のみで被覆した標準試料の場合のフィブリノゲン吸着における70%減少及び血小板活性化における80%減少と比較することができる。

ステンレススチールへのHEMA-PCのグラフトの例をさらに実施例28、29及び31-35に示す。

#### 実施例26

##### ポリプロピレン上へのHEMA-PCのグラフト

ポリプロピレンフィルムの試料(10cm×10cm)を室温でオゾンに15分間暴露することにより活性化した。(オゾンは従来の無電放電生成器で生成した)。

その後活性化フィルムを、水中のHEMA-PC(0.3M)及び硝酸セリウムアンモニウム(4.5×10<sup>-4</sup>M)の脱酸素した溶液の中に入れた。フィルムを室温で5時間、溶液中に浸漬したまま放置した。フィルムを取り出し、蒸留水で強く洗浄した。フィルムは非常に親水性であることが観察され、酸モリブデート試薬を用いたリンに関する試験で陽性を示した。処理ポリプロピレンは未処理試料と比較してフィブリノゲン吸着において76%の減少を与えることが見いだされた。

#### 実施例27-ガラスへのHEMA-PCのグラフト

##### (Reg(CO)<sub>12</sub>開始)

ガラス試料を精浄化し、エッチングして表面上の利用できる官能基を増し、ポリエチレンイミンシラン(2%)の溶液中に2時間入れた。そ

の後ガラスをデシケーター中で終夜乾燥した。その後あらかじめ塩素を発生させるために酢酸で酸性化した水：過塩素酸ナトリウム2：1中に10分間浸漬することによりイミンを塩素化した。

試料を塩素化反応媒体から取り出し、 $\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$  ( $5 \times 10^{-4} \text{M}$ ) を含む脱ガスしたHEMA-PC溶液 (0.3M) 中に入れた。溶液に紫外光を30分間照射し、その後60Wのランプ下に終夜放置した。

試料を洗浄し、乾燥した。

試料を、フィブリノゲン吸着の検定の場合に用いた方法と類似の方法により、西洋ワサビパーオキシダーゼ免疫グロブリンG共役体の吸着に関して検定し、未処理試料と比較して89%の減少が示された。

#### 実施例28—スチールへのHEMA-PCのグラフト ( $\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$ 開始)

ステンレススチール試料を実施例25と同様にして洗浄した。試料をポリエチレニミンで処理し、実施例27と同様の方法で塩素化した。その後実施例27の方法と類似の方法でHEMA-PCを試料上にグラフトした。試料は未処理標準に対してフィブリノゲン吸着において88%の減少を与え、XPSはリン及び窒素が約1：1の比率で存在することを示し、表面上のホスフェートエステルの存在を示した。

#### 実施例29—ステンレススチールハイパーダーミック (hyperdermic) シリンジ針へのHEMA-PCのグラフト

下記に示す種々の条件下でセリウム開始 (実施例25 (方法b) と同様) 及び  $\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$  開始 (実施例28と同様) に基づく方法を用い、針にHEMA-PCをグラフトした。フィブリノゲン吸着の減少の変化を下表に示す：

#### 実施例31—ステンレススチールへのHEMA-PCのグラフト

ステンレススチール試料を準備し、実施例25に概示した通りにシリル化し、その後HEMAとの反応の開始剤としてAIBNを用い、実施例25方法bに記載の方法と類似の方法を用いてメタノール中で60℃にて2時間HEMAをグラフトした。試料をメタノール中で洗浄し、種々の濃度の硝酸セリウムアンモニウム及びHEMA-PCを用いて実施例25の方法によりセリウム開始グラフトを行った。フィブリノゲン吸着検定及びXPS分析は以下の結果を与えた：

グラフト条件	標準に対する 減少 (フィブ リノゲン)	XPS%	
		N	P
0.3MHEMA-PC	90%	4.3%	4.65%
5mM CAN			
0.3MHEMA-PC	83%	3.8%	4.1%
1mM CAN			
0.3MHEMA-PC	87%	4.0%	4.7%
0.2mM CAN			
0.1MHEMA-PC	83%	2.65%	3.7%
5mM CAN			

HEMA層	静止+			流動*		
セリウム開始	30分	1時間	2時間	30分	1時間	2時間
エタノール中の HEMAの希釈						
11：1希釈	—	—	58%	—	—	79%
5：1希釈	61%	—	82%	—	—	—
2：1希釈	86%	81%	80%	77%	—	77%
$\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$ 開始	71%					

表はHEMA下塗り層上へのHEMA-PCのグラフトの効果を示す。HEMA層を置く条件は示されている通りに変えた。時間はHEMA反応の停留時間である。すべての試料はHEMA脱離の後にHEMA-PCを用いて90分間グラフトした。

+針を通してHEMAを流さない

\*反応の間、針の中心を通してHEMA溶液を流す。

#### 実施例30—ポリエーテルスルホン濾過膜へのHEMA-PCのグラフト

ポリエーテルスルホン膜を洗浄し、プラズマエッチング機PS0500中に置き、以下の条件下で酸素エッチングした：

R. F. (%) 75%

時間 5分

O<sub>2</sub> (%) 100%

試料を取り出し、ポリプロピレンへのHEMA-PCのグラフトに関連して実施例26に記載した方法と類似の室温条件下で硝酸セリウムアンモニウム開始剤を用い、HEMA-PCをグラフトした。

CAN=硝酸セリウムアンモニウム

#### 実施例32—ステンレススチールカテーテルガイド線へのHEMA-PCグラフト

実施例28の方法を用いてステンレススチールカテーテルガイド線にHEMA-PCをグラフトした。未処理標準に対してフィブリノゲン吸着における75%の減少が得られた。

#### 実施例33—ガラス試料びんへのHEMA-PCグラフト

実施例27の方法を用いてガラス試料びんにHEMA-PCをグラフトした。処理びんは未処理びんと比較して90%のIgG-HRPO共役体の吸着を示した。

#### 実施例34—ステンレススチールステント (stents) へのHEMA-PCグラフト

0.3MのHEMA-PC及び5mMの硝酸セリウムアンモニウムを用いた実施例31の方法によりステンレススチールステントにHEMA-PCをグラフトした。未処理標準に対してフィブリノゲン吸着における平均81%の減少が見いだされた。ステント上の2点におけるXPS分析は以下の結果を与えた：

	N (%)	P (%)
点1	2.1	2.4
点2	1.5	1.9

#### 実施例35—ステンレススチールへのHEMA-PCのグラフト ( $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 開始)

$\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$  ではなく  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  を用い、エタノール中の濃度下で30分間グラフト反応を行う以外は実施例28の方法と類似の方法

を用いてスチレンスチールにHEMA-PCをグラフトした。

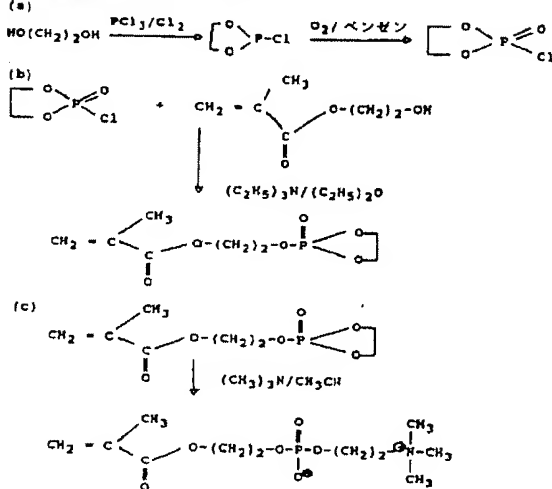
#### 参照実施例 1

##### 2-(メタクリロイルオキシエチル)-2'-(トリメチルアンモニウム)

##### エチルホスフェート分子内塩 (HEMA-PC) の製造

方法は Umeda et al., (Makromol Chem., Rapid Commun., 3, no. 7, 1982) に従った。やはり HEMA-PC を得るために用いることができる類似の方法が WO-A-92/07885 (その記載事項は引用することにより本明細書の内容となる) に記載されている。

一般的反応式は以下の通りである：



その後ガラスフィルターで濾過して少量のトリエチルアミン塩酸塩を除去した。濾液を窒素流を用いた減圧下で1.5時間蒸発させた。2-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン-2-イルオキシ)エチルメタクリレートが無色の液体として得られた(85.9g、収率99%)。

##### (c) (メタクリロイルオキシエチル)-2'-(トリメチルアンモニウム)エチルホスフェート分子内塩の製造

ガラスの耐圧びん(300cm<sup>3</sup>)中に段階(b)で製造した2-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン-2-イルオキシ)エチルメタクリレート(10.0g、42ミリモル)及び乾燥アセトニトリル(60cm<sup>3</sup>)を入れた。耐圧びんを冷水中で冷却し、その後トリメチルアミン(2.5g、42ミリモル)を冷溶液に急激に加えた。耐圧びんを閉め、55℃に保たれたサーモスタット中で2時間振った。その後反応混合物を室温とし、終夜放置し、再度55℃で2時間振った。反応混合物を水中で10℃に冷却し、急激に濾紙で濾過した。濾液を窒素流を用いた減圧下で2時間蒸発させ、生成物(12.3g、98%)を無色粘性の液体として得、それは冷凍機中で放置すると結晶化した。生成物は分取液体クロマトグラフィーにより精製することができた。

#### 参照実施例 2

##### 1-[4-(4'-ビニルベンジルオキシ)ブタン]-2'-(トリメチルアンモニウム)エチルホスフェート分子内塩の製造

(a) 4-ヒドロキシ-1-(4'-ビニルベンジルオキシ)ブタン  
ブタンジオール(40ml)；40.68g；0.452モル)を100mlの丸底フラスコ中で攪拌し、カリウムブトキシド(17.60g

##### (a) 2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホランの製造

エチレングリコールをジクロロメタン中で三塩化リンと反応させ、2-クロロ-1,3,2-ジオキサホスホランを65%の収率で得る(Lucas et al., J. Am. Chem. Soc. 72, 5491 (1950))。その後生成物を酸素で酸化して2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホランを95%の収率で得る(Edmundson, Chem. Ind. (London), 1962, 1828)。

##### (b) 2-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン-2-イルオキシ)エチルメタクリレートの製造

段階(a)で製造した2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホランを以下の通りに2-ヒドロキシエチルメタクリレートと反応させ、2-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン-2-イルオキシ)エチルメタクリレートを得る：機械攪拌機、乾燥管及び滴下ロートを備えた、完全に乾燥した500cm<sup>3</sup>の3つ口丸底フラスコに、2-ヒドロキシエチルメタクリレート(20.0g、0.154モル)を入れ、-20℃から-15℃に保ち、攪拌した溶液にトリエチルアミン(15.6g、0.154モル)を0.5時間かけてゆっくり加えると、トリエチルアミン塩酸塩が溶液から沈殿し始めた。

その後溶液を5-10℃の温度まで温め、そこで2時間保持した。

形成された沈殿を濾過し、ジエチルエーテル(30cm<sup>3</sup>)で洗浄した。濾液及びジエチルエーテル溶液を窒素流中の減圧下で蒸発させ、残留物にジエチルエーテル(25cm<sup>3</sup>)を加えた。混合物を1分間振り、

0.144モル)で何回かに分けて処理した。初期の反応は発熱であった。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。得られた曇った溶液をその後クロロメチルスチレン(20.00g；0.131モル)で処理した。スチレンは上部の淡緑色の層を形成し(着色は阻害剤の存在による)、その色は18-クラウン-6(0.49g；1.86×10<sup>-3</sup>モル)を加えるときかなり暗くなった。フラスコを止め、光から保護し、室温で28時間攪拌した。その後混合物を水(120ml)中に注ぎ、ジクロロメタン(4×50ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させて粘性の黄色油(932.7g)を得た。この油を少量のCuClから蒸留し、t<sub>1</sub>cでいくらかの不純物を示す生成物を得た。その後油をシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけ、最初にジクロロメタン/ガソリン1:1で溶離して不純物を除去した。その後生成物を酢酸エチル/ガソリン(1:1)でカラムから溶離した。溶離を蒸発させ、無色の油を得、それを蒸留して所望のスチリルブチルアルコールを無色の油として得た。沸点150-152℃/0.4ミリバー。収量18.70g；69.2%。

Nmr (60MHz；CDCl<sub>3</sub>) 1.55 (m, 4H, C-CH<sub>2</sub>-C)；3.50 (m, 5H, 1Hexch；O-CH<sub>2</sub>, O-H)，4.45 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-)，5.50 (dd, 2H, ビニル性)，6.75 (dd, ビニル性)，7.40 (m, 4H, Ar-H)。IR 3402, 2938, 2888, 1631, 1602, 1582, 1511, 1480, 1445, 1382, 1320, 1116, 1063, 920, 907, 827, 801, 716及び667cm<sup>-1</sup>。

(b) 4-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン-2-イルオ

キシ) - 1 (4'-ビニルベンジルオキシ) ブタン

4-ヒドロキシ-1 (4'-ビニルベンジルオキシ) ブタン (5) (10.03g; 48.69ミリモル) 及び乾燥トリエチルアミン (4.92g; 48.69ミリモル) を乾燥ジエチルエーテル (150ml) 中に溶解し、得られた溶液を重量に乾燥したフラスコ中に入れた。溶液を-30℃に冷却し、温度を-30℃に保ちながら2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン (6.94g; 48.69ミリモル) を30分かけて滴下した。反応混合物をその後さらに2時間攪拌し、その間に温度を10℃に上げた。混合物を濾過し、沈澱を乾燥エーテルで洗浄した。濾液を蒸発させ (20℃/21mm)、曇った油を得た。残留物を50mlの乾燥エーテルと共に振り、再濾過した。濾液を蒸発させると生成物が粘性の黄色油として得られた (13.73g; 90.4%)。

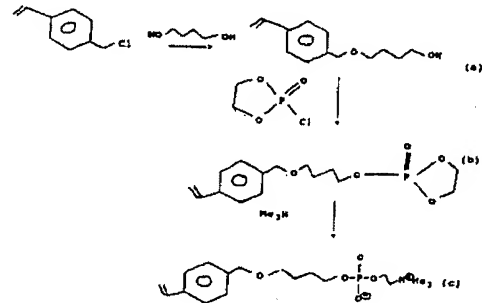
TLC (10% MeOH/90% ジクロロメタンで溶離) は1個の主要スポットを示し、それを酸モリブデート試薬で染色した (Rf 0.61)。IR (薄フィルム) 3458, 2945, 2917, 2860, 1630, 1602, 1581, 1475, 1419, 1363, 1283, 1103, 1032, 820, 842, 807, 800, 715, 610及び421 cm<sup>-1</sup>。

(c) 1 [4 (4'-ビニルベンジルオキシ) ブタン] - 2"- (トリメチルアンモニウム) エチルホスフェート分子内塩

トリメチルアミン (2.00g; 33.9ミリモル) を反応容器中に蒸留し、液体窒素で凍結した。無水アセトニトリル (40ml) 中の4 (2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン-2-イルオキシ) -

1 (4'-ビニルベンジルオキシ) ブタン (10.00g; 32.1ミリモル) の溶液をその後反応容器に加え、それを密封して温度制御された水浴中に入れた (50℃で50時間)。その後反応容器を室温に冷却し、開け、反応混合物をその最初の体積の約半分に蒸発させた (圧力21mm)。その後濃縮溶液を室温で攪拌し、その間に無水エーテル (200ml) を滴下して生成物を粘性の油として沈澱させた。その後混合物を-10℃で数時間放置した。上澄みの固体からデカンテーションすることにより生成物を集めた。TLC (メタノール/ジクロロメタン1:1で溶離) はRf 0.0-0.1に1個の主要なスポットを示し、それをDragendorff試薬及び酸モリブデートの両方で染色した。

全体的反応式を下記に示す。



補正書の写し (翻訳文) 提出書 (特許法第184条の8)

平成6年2月28日

特許庁長官 麻 生 渡 殿

1. 特許出願の表示

PCT/GB92/01580

2. 発 明 の 名 称

ポリマー処理剤

3. 特 許 出 願 人

住 所 イギリス国ユービー-8 3 ビーキュー・アクスブリッジ・キングストンレイン・ブルネルサイエンスパーク (番地なし)

名 称 バイオコンパチブルズ・リミテッド

4. 代 理 人 〒107

住 所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

日本自動車会館

氏 名 (6078) 弁護士 小 田 島 平 吉

電 話 3585-2256

5. 補正書の提出年月日

1993年10月29日

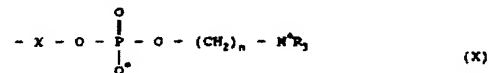
6. 添付書類の目録

(1) 補正書の写し (翻訳文)

1通

8. 基質が1個又はそれより多い下塗り層をポリマー性又は非ポリマー基質上に含むことを特徴とする請求の範囲7に記載のポリマー。

9. ポリマー基質に式 (X)

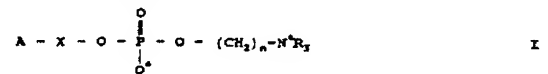


[式中、基Rは同一又は異なりそれぞれ直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり、

Xはアリール基あるいは場合により1個又はそれより多い炭素-炭素二重結合又は三重結合、エーテル結合あるいはアリール基を含むことができる直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン基であり、アリール基は非置換であるか、又は1個あるいはそれより多いC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基により置換されていることができ、

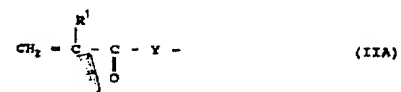
nは2-4である]

の基を、ポリマー基質を式1



[ここでX、n及びRは式Xと同様であり、

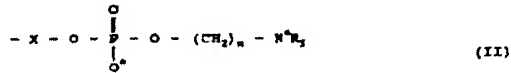
(i) Aは式 (IIA)



[式中R<sup>1</sup>は水素であるか、又は直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アル



キルであり、Yは-O-、-NR<sup>3</sup>-であり、ここでR<sup>3</sup>は水素又は直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであるか、又はR<sup>3</sup>は基



であり、ここでX、R及びnは上記で定義した通りである]の基、及び式(IIB)



[式中Kは基-(CH<sub>2</sub>)、OC(O)-、-(CH<sub>2</sub>)、C(O)O-、-(CH<sub>2</sub>)、OC(O)O-、-(CH<sub>2</sub>)、NR<sup>3</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)、NR<sup>3</sup>C(O)-、-(CH<sub>2</sub>)、C(O)NR<sup>3</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)、NR<sup>3</sup>C(O)O-、-(CH<sub>2</sub>)、OC(O)NR<sup>3</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)、NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)、O-、-(CH<sub>2</sub>)、SO<sub>3</sub>-又は原子価結合であり、nは0-12であり、R<sup>3</sup>は水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基である]

から選ばれた反応性基であり、基質はラジカル形成反応性基を有し、グラフト反応は基質上でのラジカル形成によって開始され、その後化合物Iの基Aにおけるエチレン性基とのラジカル反応が続くか、あるいは

(11) 基Aはラジカルに変換可能な反応性基であり、基質がエチレン性不飽和部分をその表面に有し、式Iの化合物と基質の反応は基Aをラジカルに変換することにより開始され、その後ラジカルと基質のエチ

レン性部分との反応が続く]

の化合物と反応させる方法によりグラフトすることを含む、グラフトポリマーの製造法。

10. Xが式-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-、-又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-の基であり、ここでaは1-20であり、bは1-20であり、c及びdは同一又は異なり0-5であり、Arが場合により1個又はそれより多いC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基によりさらに置換されていることができる2置換フェニル基であり、好ましくはnが2であり、各基Rがメチルであることを特徴とする請求の範囲9に記載の方法。

11. ポリマー基質が:

ヒドロキシアルキルアクリレート又はアルカクリレートヒドロゲル、

セルロース又はセルロース誘導体、

ポリビニルジフルオリド、

ポリプロピレン、

ポリアミド、

ポリイミド、

ポリウレタン、

ポリイミン、又は

ポリエーテルスルホン

を含むことを特徴とする請求の範囲9又は10に記載の方法。

12. 式(I)の化合物及び場合により希釈剤モノマーの、基質におけるラジカル形成により開始されるラジカル開始重合を含む請求の範囲9(1)に記載の方法。

13. 基質におけるラジカル形成反応性基がヒドロキシ基及びハロゲン原子から選ばれたことを特徴とする請求の範囲12に記載の方法。

14. ラジカル重合がセリウム(IV)塩により、モリブデン又はタングステンヘキサカルボニルの存在下で熱的に、あるいはジマンガンの存在下で光化学的に開始されることを特徴とする請求の範囲12又は13に記載の方法。

15. 重合が基質上のヒドロキシ基においてセリウム(IV)塩により、又は基質上のハロゲン原子においてモリブデンヘキサカルボニル又はジタングステンヘキサカルボニルにより開始されることを特徴とする請求の範囲14に記載の方法。

16. グラフト反応の間、ポリマー基質が固体又はゲルの形態であることを特徴とする請求の範囲9-15のいずれか1つに記載の方法。

17. ポリマー基質が造形品の表面を形成することを特徴とする請求の範囲16に記載の方法。

18. 請求の範囲1-8のいずれか1つに記載のグラフトポリマーを含む1個又はそれより多い表面を有する造形品。

19. 医用デバイス、コンタクトレンズ又は血液-接触デバイスである請求の範囲18に記載の製品。

20. (a) 表面が反応性結合基を有するポリマー基質を与えない場合、表面を活性化して反応性結合基を有するポリマー基質を与え、

(b) 反応性結合基との反応により請求の範囲1-6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物を基質にグラフトすることを含む、グラフト反応は基質及び化合物Iの1つ上のラジカル形成により開始され、その後基質及び化合物Iの他方上のエチレン性基との反応が続くことを特徴

とする、表面を生物適合性とする方法。



平成6年2月28日

特許庁長官 麻 生 渡 殿

## 1. 特許出願の表示

PCT/GB92/01580

## 2. 発明の名称

ポリマー処理剤

## 3. 特許出願人

住所 イギリス国ユービー8 3 ビーキュー・アクスブリッジ・  
キングストンレイン・ブルネルサイエンスパーク（番地なし）

名称 バイオコンパティブルズ・リミテッド

## 4. 代理人 〒107

住所 東京都港区赤坂1丁目9番15号  
日本自転車会館氏名 (5078) 弁護士 小田 島 平 吉  
電話 3585-2256

## 5. 補正書の提出年月日

1993年12月29日

## 6. 添付書類の目録

(1) 補正書の写し（翻訳文）

一通

の基、及び式(11B)



(11B)

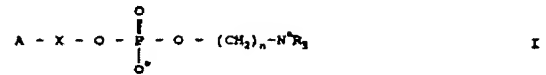
[式中Kは基—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OC(O)—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)O—、  
—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OC(O)O—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N  
R<sup>1</sup>C(O)—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>1</sup>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>C  
(O)O—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OC(O)NR<sup>1</sup>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>1</sup>C(O)  
NR<sup>1</sup>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>—又は原子価結合で  
あり、qは0-12であり、R<sup>1</sup>は水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基である]  
から選ばれる反応性基であり、基質はラジカル形成反応性基を有し、グ  
ラフト反応は基質上でのラジカルの形成によって開始され、その後化合  
物Iの基Aにおけるエチレン性基とのラジカルの反応が続くか、あるいは

(11) 基Aはラジカルに変換可能な反応性基であり、基質がエチレ  
ン性不飽和部分をその表面に有し、式Iの化合物と基質の反応は基Aを  
ラジカルに変換することにより開始され、その後ラジカルと基質のエチ  
レン性部分との反応が続く]

の化合物とグラフトさせることにより得られるグラフトポリマー。

2. Xが式—(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>a</sub>—又は—(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>—  
の基であり、ここでaは1-20であり、bは1-20であり、c及  
びdは同一又は異なり0-5であり、Arが場合により1個又はそれよ  
り多いC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基によりさらに置換されていることができる2置  
換フェニル基である式(1)の化合物を用いてグラフトすることにより

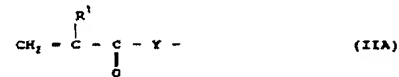
## 1. ポリマー基質を式(I)：



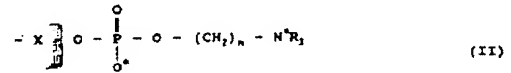
[ここで、基Rは同一又は異なりそれぞれ直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>アルキル基であり、

Xはアリール基又は場合により1個又はそれより多い炭素-炭素二重又  
は三重結合、エーテル結合又はアリール基を含む直鎖状もしくは分枝鎖  
状C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン基であり、アリール基は非置換であるか、ある  
いは1個又はそれより多いC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基により置換されており、  
nは2-4であり、

(1) Aは式(11A)



[式中R<sup>1</sup>は水素であるか、又は直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アル  
キルであり、Yは—O—、—NR<sup>1</sup>—であり、ここでR<sup>1</sup>は水素又は直鎖  
状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであるか、又はR<sup>1</sup>は基



であり、ここでX、R及びnは上記で定義した通りである]

得られる請求の範囲1に記載のポリマー。

3. nが2であり、各基Rがメチルである式(1)の化合物をグラフ  
トすることにより得られる請求の範囲1又は2に記載のポリマー。

4. 式(1)の化合物及び場合により希釈剤モノマーの、基質にお  
けるラジカルの形成により開始されるラジカル開始重合により得られる  
請求の範囲1(1)、2又は3に記載のポリマー。

5. 式Iの化合物が2(メタクリロイルオキシ)エチル-2'(ト  
リメチルアンモニウム)エチルホスフェート分子内塩であることを特徴  
とする請求の範囲4に記載のポリマー。

6. Aがラジカルに変換可能であり、基質がエチレン性部分を含むこ  
とを特徴とする請求の範囲1-3のいずれか1つに記載のポリマー。

## 7. ポリマー基質が：

ヒドロキシアルキルアクリレート又はアルカクリレートヒドロゲ  
ル、

セルロース又はセルロース誘導体、

ポリビニルジフルオリド、

ポリプロピレン、

ポリアミド、

ポリイミド、

ポリウレタン、

ポリイミン、又は

ポリエーテルスルホン

を含むことを特徴とする請求の範囲1-7のいずれか1つに記載のポリ  
マー。

## 國際調查報告

International Application No. PCT/GB 92/01580

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (In accordance with the International Patent Classification (IPC) or in both National Classification and IPC)		
IPC <sup>5</sup> : C 08 F 8/40, C 08 F 291/00, C 08 J 7/12, C 07 F 9/10, A 61 L 13/00		
II. FIELD SEARCHED		
Classification Scheme	Classification Symbols	
IPC <sup>5</sup>	A 61 L 13/00, A 61 L 33/00, C 07 F 9/00, C 08 F 8/00, C 08 F 291/00, C 08 J 7/00	
Documents searched after this document (Classification in the subject that each document is included in the Field Searched)		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Class of Document, ** with indication, where appropriate, of the relevant passages **	Relevant to Class No. **
P.X	Biomaterials, vol. 13, no. 3, 1992, Butterworth-Heinemann Ltd., K. ISHIMURA et al. "Improvement of blood compatibility on cellulose dialysis membranes. I. Grafting of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on to a cellulose membrane surface", see pages 145-149	1-11, 14-16
X	WO, A1, 85/03 295 (BIOCOMPATIBLES LTD.) 01 August 1985 (01.08.85), see claims 1, 2, 4, 5, 12, 15; examples.	1-3, 8, 10, 14-16
P.X	WO, A1, 92/07 858 (BIOCOMPATIBLES LTD.) 14 May 1992 (14.05.92), see claims 12-15; examples 11, 12.	1-3, 8, 10, 14, 15
* Search categories of cited documents: **		
"A" document published in a journal or in a book which is not considered to be of technical interest		
"C" document published in a journal or in a book which is not considered to be of technical interest		
"D" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"E" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"F" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"G" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"H" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"I" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"J" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"K" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"L" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"M" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"N" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"O" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"P" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"Q" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"R" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"S" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"T" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"U" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"V" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"W" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"X" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"Y" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
"Z" document which may have a technical interest but which is not considered to be of technical interest		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Latest Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
20 November 1992	01 DEC 1992	
International Searching Authority	Signature of Authorised Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE	PUSTERER s.n.	

Form PCT/ISA (92) (revised sheet) (January 1992)

International Application No.

PCT/GB 92/01580

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Class of Document, ** with indication, where appropriate, of the relevant passages **	Relevant to Class No. **
P.X	WO, A1, 91/13 639 (BIOCOMPATIBLES LTD.) 19 September 1991 (19.09.91), see claims 1-4, 8-11; examples 5, 6 (cited in the application).	1-3, 8, 10, 14-16
A	WO, A1, 90/09 384 (BIOCOMPATIBLES LTD.) 23 August 1990 (23.08.90), see the whole document.	1-11, 14-16
A	Patent Abstracts of Japan, unexamined applications, C field, vol. 9, no. 200, August 16, 1985, The Patent Office Japanese Government, see page 10 C 298, no. 60-67 489	1-6, 10, 11, 14-16
A	US, A, 4 863 980 (CONAN et al.) 05 September 1989 (05.09.89), see claims 1, 2	1-3, 8

Form PCT/ISA (92) (revised sheet) (January 1992)

## ANHANG

zu Internationalen Recherchen  
aufgrund der internationalen  
Patentanmeldung Nr.

## ANNEX

to the International Search  
Report of the International  
Application No.  
PCT/GB92/01580 BAE 43945

## ANNEXE

au rapport de recherche inter-  
national relatif à la demande de brevet  
internationale n°In diesem Anhang sind die Mitglieder  
der Patentfamilie der in obiger  
namentlich internationalen Recherchen  
angeführten Patentanmeldung angegeben.  
Diese Angaben dienen nur zur Infor-  
mation und erheben keinen Anspruch.This annex lists the patent family  
members relating to the patent documents  
cited in the above-mentioned inter-  
national search report. The Office is  
not responsible for these particulars  
which are given merely for the purpose  
of information.Le présent annexe indique les  
membres de la famille de brevets  
relatifs aux documents de brevets cités  
dans le rapport de recherche inter-  
national visé ci-dessus. Les renseigne-  
ments figurant dans l'annexe à titre infor-  
matif et n'engagent pas la responsabilité  
de l'Office.

in Recherchenbericht angeführtes Patentdokument Patent document cited in search report Document de brevet cité dans le rapport de recherche	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication	Mitglieder der Patentfamilie Patent family members Membres de la famille de brevets	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication
WO A1 8503295	01-08-85	AT E 43402 DE D 3570475 EP A1 187449 EP B1 187449 EP AG 840153 JP T 63200919 US A 471800 US A 493719 US A 509188	15-04-89 08-09-89 09-10-83 31-05-89 22-02-84 08-05-84 24-01-88 25-04-90 25-02-92
WO A1 9207858	14-05-92	GB AG 9024017 GB AG 9024011	19-12-90 19-12-90
WO A1 9113439	19-09-91	GB AG 9004881	02-08-90
WO A1 9009784	23-08-90	GB AG 8903314	05-04-89
US A 4865980	05-09-89	CA A1 1385744 DE D 3570475 EP A1 187449 EP B1 187449 EP AG 840153 JP T 63200919 US A 471800 US A 493719 US A 509188	09-07-91 08-09-89 09-10-83 31-05-89 22-02-84 08-05-84 24-01-88 25-04-90 25-02-92

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>

C 0 8 J 7/12

識別記号

序内整理番号

7310 -4F

F I

(72) 発明者 アルーラミー、カデム・ゲイアド  
イギリス国エル89 3 ビーエックス・リバ  
プール (番地なし) ・ロイヤルリバプール  
ホスピタル・ダンカンビルディング・ファ  
ーストフロア・ザユニバーシティオブリバ  
プール内

(72) 発明者 イアンニ、イアナキス・ベトロウ  
イギリス国ユービー8 3 ビーキュー・ア  
クスブリッジ・キングストンレイン・ブル  
ネルサイエンスパーク (番地なし) ・バイ  
オコンパティブルズリミテッド内

(72) 発明者 ウイルズ、マーティン・チャールズ  
イギリス国ユービー8 3 ビーキュー・ア  
クスブリッジ・キングストンレイン・ブル  
ネルサイエンスパーク (番地なし) ・バイ  
オコンパティブルズリミテッド内

(72) 発明者 グラスビー、トレバー・オーウエン  
イギリス国ユービー8 3 ビーキュー・ア  
クスブリッジ・キングストンレイン・ブル  
ネルサイエンスパーク (番地なし) ・バイ  
オコンパティブルズリミテッド内